УДК 616.34-002–053.2

Щербак В.А., Щербак Н.М.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *В обзоре литературы анализируются причины возникновения и механизмы развития хронического гастродуоденита у детей. Приводятся последние данные о распространенности инфекции Helicobacterpylori, как главного этиологического фактора, среди детей и взрослых. Частота встречаемости Helicobacterpylori в России находится на уровне развивающихся стран. Приводятся данные о других причинах: аутоиммунной, дуодено-гастральном рефлюксе, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. В заключении отмечается, что Helicobacterpylori является главным фактором, нарушающим равновесие в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Темпы деструктивных поражений при хроническом гастродуодените и исходы заболевания определяются, прежде всего, состоянием иммунной системы и системы липопероксидации. Четкая связь между этими системами и патогенезом различных клинических вариантов болезни свидетельствует о необходимости комплексного подхода к оценке гомеостаза, его нарушений и решению проблем реабилитации.*
Ключевые слова: *гастродуоденит, патогенез, Helicobacterpylori, вирус Эпштейна-Барра, иммунитет, липопероксидация.*

Shcherbak V.A., Shcherbak N.M.

NEW DATA ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

Summary. *A review is devoted the causes and mechanisms of chronic gastroduodenitis in children. Recent data on the prevalence of infection Helicobacter pylori, as the main etiological factor, among children and adults are analyzed. The incidence of Helicobacter pylori in Russia is at the level of developing countries. The data on other causes: autoimmune,duodeno-gastric reflux, administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are described. In conclusion, noted that Helicobacter pylori is a major factor disturbs the equilibrium in the mucosa of the stomach and duodenum. The pace of destructive lesions in chronic disease outcomes and gastroduodenitis determined primarily state immune system and lipid peroxidation. A clear link between these systems and the pathogenesis of various clinical variants of the disease indicates the need of an integrated approach to the assessment of homeostasis, its disorders and addressing rehabilitation.*
Key words: *gastritis, pathogenesis, Helicobacter pylori, Epstein-Barr virus, the immune system, lipid peroxidation.*

Введение. Хронический гастродуоденит (ХГ) – заболевание, сопровождающееся специфической воспалительной перестройкой (очаговой или диффузной) слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и различными секреторными и моторно-эвакуаторными нарушениями. Хронический гастродуоденит у детей является полиэтиологичным заболеванием. Среди причин, вызывающих ХГ, можно выделить 3 основных:

1. Экзогенная, представленная, главным образом, инфекцией Helicobacterpylori (*H. pylori*), вызывает гастрит. Он составляет приблизительно 90% всех гастритов у детей.
2. Эндогенная или аутоиммунная форма, сопровождается образованием антител к главным и париетальным клеткам желудка. На ее долю у детей приходится 1-2% от всех ХГ.
3. Экзо-эндогенная - связана либо с раздражением слизистой оболочки желудка (СОЖ) медикаментами, в основном, нестероидными (реже стероидными) противовоспалительными препаратами, либо с выраженным дуодено-гастральным рефлюксом, он встречается в 10% случаев всех больных ХГ.

Экзогенная причина. Инфекция *H. Pylori* широко распространена во всем мире. В США, Австралии, Западной Европе инфицированы от 8 до 20% детей [28, 40, 49, 51]. В развивающихся странах этот показатель составляет 70-90% [31, 39, 43, 49, 52]. P.E. Mourad-Baarsetal приводят сведения о том, что в развивающихся странах к 5 годам оказываются инфицированными уже 90% детей, в то время как в США даже среди подростков этот показа-

тель не превышает 20% [41]. Выявленные данные показывают значимость социально-экономических условий в эпидемиологии *H. pylori*. Имеются сообщения о выявлении *H. pylori* у детей первого года жизни и даже новорожденных [46].

В Российской Федерации распространенность *H. pylori* среди детского населения изучена крайне мало. При этом аналогично взрослому населению отмечается значительное колебание распространенности среди детей в зависимости от места жительства и этнической принадлежности. Так, в Санкт-Петербурге у 40,5% [8], в Уфе у 78,9% [26], в Центральной Сибири у европеоидов в 71,6%, в Эвенкии у 75,9% европеоидов и у 86,3% эвенков диагностируется *H. pylori* [5, 15, 18]. В нашей стране наибольшее число работ, посвященных распространенности *H. pylori*, проведено сотрудниками НИИ медицинских проблем Севера [1, 7, 19], все они показывают высокий уровень данной инфекции среди детей. Частота инфицирования бактерией увеличивается с возрастом, достигая уровня взрослых к 12-14 годам [24]. Таким образом, частота встречаемости *H. pylori* в России находится на уровне развивающихся стран.

Ранее считалось, что инфекция *H. pylori* встречается чаще у городских жителей, однако интересные данные описывают В.В.Цуканов и Т.В.Сокольских. У школьников (средний возраст 12,4 года), проживающих в сельской местности одного из центральных районов Красноярского края, IgG *H. pylori* диагностирован у 69,4% детей с диспепсией и 51,5% школьников без нее. IgGCagA отмечался у 39,4% лиц с диспепсией и 26,2% без каких-либо гастроэнтерологических жалоб [7].

H. pylori передается фекально-оральным или орально-оральным путем. Характерны семейные случаи инфицирования [32, 36]. Бактерия персистирует в организме до тех пор, пока не проведена эрадикационная терапия. Плохие санитарно-гигиенические условия и низкий материальный уровень жизни увеличивают инфицированность *H. pylori*[37].

Этиологическая роль *H. pylori* в развитии ХГ и язвенной болезни доказана J.R.Warren и B.J.Marshall [59]. Инвазия*H. pylori* установлена более чем у 80% детей с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта [4].

Род Helicobacter (Helix – спираль, bacter – палочка) включает много видов, которые выявлены практически у всех млекопитающих, и только *H. pylori* является патогенным для человека [10, 58]. По строению *H. pylori* относится к грамотрицательным микроаэробам, имеет S-образную форму и 2-6 мономерных жгутиков. Стареющие бактериальные клетки утрачивают типичную спиралевидную форму и переходят в кокковую (тип 1). Дегенеративные изменения в кокковую форму могут происходить и при неблагоприятных воздействиях факторов внешней среды (изменение температуры или pH) или неправильном применении антибиотиков (тип 2). Кокковые формы 2 типа теряют ферментативную активность и репродуктивную способность, у них редуцируется обмен веществ, что создает благоприятные условия для их сохранения в кишечнике и во внешней среде, откуда они могут передаваться человеку фекально-оральным путём. Попав в желудок, *H. pylori* вновь трансформируется в спиралевидные, активные формы, способные колонизировать СОЖ [27].

Геном *H. pylori* содержит около 1600 генов. Основными факторами патогенности H. pylori являются: CagA (cytotoxin-associated gene), VacA (vacuolating-associated cytotoxin), IceA (induced by contact with epithelium), BabA (blood group antigen-binding adhesion) [50, 57].

Механизм деструктивного воздействия *H. pylori* на СОЖ и ДПК многообразен. В желудке бактерия располагается на поверхности слизистой оболочки и вызывает воспалительную реакцию в СОЖ, включая собственную пластинку [29]. В процессе жизнедеятельности патоген выделяет ферменты (оксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза), инициирующие перекисное окисление липидов (ПОЛ), стимулирует выработку оксида азота [22], что еще больше повреждает СОЖ и ДПК.

Фермент уреаза, вырабатываемый *H. pylori*, расщепляет мочевину с образованием аммиака [45]. Синтез аммиака в процессе метаболизма *H. Pylori* сопровождается непрерывным защелачиванием антрального отдела желудка [9] и приводит к гипергастринемии [2], что в сочетании с подавлением синтеза соматостатина способствует гиперпродукции соляной кисло-

ты. Повышение агрессивности желудочного содержимого на фоне снижения защитных свойств слизистой оболочки в результате персистенции *H. pylori* приводит к развитию ХГ [21].

При генотипировании бактерии по vacA и cagA у детей с гастродуоденальной патологией и у взрослых пациентов с раком желудка установлено, что наиболее часто (85%) *H. pylori* обнаруживалась в группе детей из семей, где у родственников был диагностирован рак желудка. У детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями выявляемость *H. pylori* была ниже (53%). Во всех клинических группах преобладающим генотипом *H. pylori* был vacAs1m1 (55,5%), тогда как vacAs2m1 генотип встречался реже всех (2,2%). Ген cagA наиболее часто встречался у больных с раком желудка (71,4%) по сравнению с группой детей с гастродуоденальной патологией (34,4%). Большинство vacAs1 штаммов являлось cagA позитивными [17].

Особенно высокий риск развития карциномы желудка отмечается у пациентов, когда на фоне хеликобактерной инфекции у них повышается уровень IL-8. В экспериментах на мышах, инфицированных HelicobacterFelis, развивается мальтома, к регрессии которой приводит эрадикация HelicobacterFelis [42]. Поэтому в лечении больных раком желудка и мальтомой обязательным условием является эрадикационная терапия [38].

При *H. pylori*- ассоциированном ХГ в СОЖ отмечено повышение уровня матриксных металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9. Показано, что усиление экспонирования меток маркеров данных металлопротеиназ наиболее выражено в фундальном отделе и коррелирует со степенью активности воспаления [6]. Авторы делают вывод, что увеличение синтеза и активация ММР-2 и ММР-9 может стимулировать реализацию ульцерогенных свойств этих металлопротеиназ.

Раньше применялось много способов диагностики *H. pylori*, а «золотым стандартом» считался гистологический метод при исследовании биоптатов СОЖ [13]. Сейчас согласно IV Маастрихтскому соглашению применяется стратегия «testandtreat», которая предполагает использование неинвазивных тестов. Основными из них являются уреазный дыхательный тест и исследование кала на наличие антигенов *H. pylori*[34, 35, 48, 56].

Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами. Показано, что CD4+ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон-γ и др. [54]. Так формируется пул цитокинов, который поддерживает воспалительную реакцию в инфицированной H. pylori слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием, в первую очередь, CD3+ и цитотоксических лимфоцитов приводит к дальнейшей деструкции эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки и не обеспечивает элиминацию *H. pylori*. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, TNF-α, If-α) в период обострения повышается в 4,5-6,1 раза. Содержание IL-4 зарегистрировано в пределах нормы, что приводит к резкому росту соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами, особенно IL-2 к IL-4. [23**]**.В.М. Дудник с соавт. [8**]** выявили увеличение провоспалительного IL-8 на 55% у детей, инфицированных CagA(+) штаммами *H. pylori*, по сравнению с CagA(-). Установлено, что лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с гастродуоденитом снижена, существует обратная средней силы корреляционная связь между уровнем антител к H. pylori и ЛТА [55**]**.

Уровень данных молекул имеет этнические различия. Е.С. Агеевой и соавт. показано, что у хакасов и европеоидов, страдающих *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией, происходит увеличение концентрации IL-1β и TNFα в сыворотке крови. Причем у хакасов при язвенной болезни концентрация IL-1β и TNFα была выше, по сравнению с больными хроническим гастритом и атрофическим гастритом, а также, по сравнению с аналогичной группой больных европеоидов [12].

А.В. Кононовым и соавт. установлена зависимость морфологических особенностей слизистой оболочки желудка от полиморфизма генов цитокинов [16]. Зарегистрирована ассоциация аллели Т локуса 511С гена IL-1β с более выраженным воспалением слизистой же-

лудка. Генотипирование пациентов, по-видимому, позволит формировать группы риска неблагоприятного течения с целью профилактики гастродуоденальной язвы и рака желудка.

Эндогенная причина. Вторая форма ХГ - аутоиммунная развивается преимущественно у людей старшего возраста, ибо аутоиммунные процессы при хроническим гастрите у детей встречаются реже и обычно сочетаются с пернициозной анемией, не характерной для детей. При этом типе гастрита происходит выработка антител к главным и париетальным клеткам, что приводит к атрофии слизистой [11].

Одной из вероятных причин развития аутоиммунного гастрита является инфекция вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). ВЭБ относится к семейству герпесвирусов, к подсемейству GammaHerpesviridae рода Gymphocryptovirus. Геном его представлен линейной двухцепочечной ДНК длиной 172 тысячи пар оснований, заключен в капсид с икосаэдрическим типом симметрии и окружен внешней оболочкой, содержащей гликопротеиды. Вирусная частица имеет форму сферы с диаметром 180 нм. Основной путь передачи ВЭБ - воздушно-капельный, фактор передачи - контаминированная вирусом слюна. Возможно заражение через содержащие вирус пищевые продукты, а также бытовым путём через руки и предметы обихода[14].

По данным Г.В. Волынец у детей, имеющих ДНК-ВЭБ в слизистой оболочке желудка, в 85% случаев диагностируется аутоиммунный гастрит [25]. При обследовании детей хроническая ВЭБ-инфекция диагностирована у 72% пациентов. При этом латентная фаза хронической ВЭБ-инфекции установлена у 28,7% детей, активная фаза - у 71,3% пациентов. Репликация вируса в слизистой оболочке желудка обнаружена у 37,9% детей с хронической активной ВЭБ-инфекцией. В клинических проявлениях аутоиммунного гастрита у детей обращала на себя внимание частота встречаемости синдрома хронической неспецифической интоксикации, часто сопровождающейся субфебрилитетом. Несмотря на появление в последние годы новых работ по ВЭБ эта проблема требует дальнейшего изучения.

Эндо-экзогенная причина возникновения гастродуоденита распространена у детей, так как дуодено-гастральный рефлюкс является достаточно частой проблемой в педиатрии [4]. Желчные кислоты и фосфолипаза А, соединяясь в желудке с соляной кислотой, образуют цитотоксичный лизолецитин, повреждающий эпителий СОЖ.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вызывают как местное, так и общее действие. Местное действие связано с присоединением к ним H^+, а общее заключается в ингибировании циклооксигеназы, что приводит к снижению выработки простагландинов и бикарбонатов в СОЖ [33]. При блокировании циклооксигеназы метаболизм арахидоновой кислоты идет по липооксигеназному пути с образованием лейкотриенов, особенно лейкотриена B_4, который вызывает нарушение микроциркуляции и появление эрозий в слизистой, что в конечном итоге служит причиной развития желудочно-кишечных кровотечений.

K.Sugano et al. считают, что как инфекция *H. pylori*, так и использование НПВП достоверно и независимо друг от друга повышают риск развития язвенной болезни и ульцерозных кровотечений, ибо между инфекцией *H. pylori* и применением НПВП наблюдается синергизм [53]. Поэтому язвенная болезнь у *H. pylori*-негативных пациентов, не принимающих НПВП, встречается редко. Данные литературы о наличии *H. Pylori* при этом типе гастрита также противоречивы. Одни авторы считают, что в повреждении СОЖ участвует именно *H. pylori*[47], другие полагают, что он вообще не определяется или является случайной находкой [30]. В то же время C.McCarthy et al. [33] приводят интересное наблюдение. Обследовав 19 человек, из которых у 8 имелся *H. pylori*, до и после лечения напроксеном в дозе 1 г/сутки в течение 7 дней, они выявили, что химический гастрит развился лишь у 5 из 11 пациентов (45%) без *H. Pylori* и ни у одного инфицированного больного. Исходя из этого наблюдения, они предположили, что *H. Pylori* предохраняет СОЖ от развития НПВП-гастрита.

Н.В. Ширинская и В.А. Ахмедов считают, что снижение риска развития эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны после эрадикации *H. pylori* более четко отмечено у пациентов, только начинающих принимать НПВП, по сравнению с теми, кто уже по-

лучает терапию НПВП. Эрадикация *H. pylori* и предотвращение осложнений гастропатий должно быть максимально индивидуальным [20].

Следовательно, повреждение СОЖ и ДПК возникает в результате нарушения равновесия между факторами агрессии и защиты. Протективный механизм включает слизисто-бикарбонатный барьер, sIgA, лизоцим, а также Th1-лимфоциты, вырабатывающие γ–интерферон. Основными деструктивными агентами являются соляная кислота, пепсин, H. pylori, нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, желчь при гастродуоденальном рефлюксе. Анализ данных литературы позволяет считать *H. pylori* главным фактором, нарушающим равновесие в СОЖ и ДПК. Соотношение защитных и деструктивных факторов можно изобразить в виде весов. Данный прием, часто применяемый для схематического изображения патогенеза язвенной болезни, носит название весы Шиаса. В норме весы уравновешены или преобладают факторы защиты. Превалирование факторов агрессии приводит к повреждению слизистой.

Таким образом, патогенетический механизм развития нарушений у больных хроническим гастродуоденитом можно представить следующим образом. *H. pylori* вызывает нарушения многих регуляторных систем, в том числе иммунной и липопероксидации. Персистенция микроорганизма в желудке сопровождается выделением бактериальных ферментов (протеазы, уреаза, каталаза, оксидаза) и экзотоксинов (VacA и CagA), которые вызывают воспалительную реакцию и повреждение эпителиальных клеток слизистой оболочки. Нарушение целостности слизистой оболочки сопровождается повышенным выбросом свободных радикалов, уменьшением активности отдельных компонентов физиологической антиоксидантной системы, накоплением в мембранных структурах клеток гидроперекисей. Снижение активности защитных барьеров, чему особенно способствуют воспалительные заболевания слизистой оболочки, приводит к их ослаблению и, в частности, к увеличению проницаемости для ионов водорода. Этому же способствуют и такие факторы как стресс, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, курение и алкоголь. Поэтому темпы деструктивных поражений при хроническом гастродуодените и исходы заболевания определяются, прежде всего, состоянием иммунной системы и системы липопероксидации. Четкая связь между этими системами и патогенезом различных клинических вариантов болезни свидетельствует о необходимости комплексного подхода к оценке гомеостаза, его нарушений и решению проблем реабилитации.

Литература:

1. Грицинская В.Л. Современные тенденции роста, развития и здоровья детей и подростков Республики Тыва / В.Л. Грицинская, О.С. Омзар, Н.О. Санчат. - Красноярск, 2009 – 100с.
2. Диагностическое значение системы «Gastropanel» у детей с гастродуоденальной патологией / В.П.Булатов[и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, №4. – С. 48-51.
3. Дудник В.М. Оценка содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия цитотоксических штаммов Helicobacterpylori. / В.М. Дудник, Г.Н. Руденко // Перинатология и педиатрия (Киев). – 2011. – Т. 47, №3. – С. 98.
4. Запруднов А.М. Достижения отечественной детской гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы. / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, В.А. Филин // Педиатрия. - 2008. - № 6.- С. 8–13.
5. Инфекция Helicobacterpylori у детей Эвенкии / Т.В. Поливанова [и др.] //Якутский медицинский журнал. - 2012. - №4 - С. 11-14.
6. Казачков Е.Л. Роль матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора в морфогенезе хронического Helicobacterpylori-ассоциированного гастрита у детей / Е.Л. Казачков, А.А. Казимирова // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, №4. – С. 43-45.
7. Клинико-морфологическая характеристика заболеваний гастродуоденальной зоны в семьях детей, проживающих в сельской местности / В.В. Цуканов [и др.] //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2008. - Т. 87, №6. - С. 37-40.

8. Корниенко Е.А. Проблема диагностики и лечения инфекции Helicobacterpylori у детей в свете рекомендаций международного консенсуса МаастрихтIV. / Е.А. Корниенко, Н.Н. Паролова // Вестник практического врача. – 2012. - № 1. – С. 38-43.
9. Леханова С.Н. Морфологическая характеристика HP-ассоциированных гастритов у детей и подростков Якутии / С.Н. Леханова, В.А. Аргунов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, №1. – С. 72-76.
10. Николаенко Е.А. Инфекция Helicobacterpylori и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей: методы диагностики и показания для лечения / Е.А. Николаенко, А.А. Звягин, А.В. Почивалов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т.7, №2. – С. 491-494.
11. Особенности гуморального звена иммунитета у детей с различными типами хронического гастрита в зависимости от этиологии заболевания. / Г.В. Волынец [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, №3. – С. 35-42.
12. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови у хакасов и европеоидов с Helicobacterpylori-ассоциированными заболеваниями // Е.С. Агеева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. - №2. – С. 45-50.
13. Оценка информативности некоторых методов диагностики гастродуоденальной патологии, ассоциированной с Helicobacterpylori / А.Т. Камилова[и др.] // Детские инфекции. – 2006. - №2. С. 66-69.
14. Павленко О.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей / О.А. Павленко, В.А. Щербак // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. - №3. – С. 53-55.
15. Поливанова Т.В. Распространенность и клинико-морфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у школьников различных регионов Восточной Сибири. / Т.В. Поливанова. - Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Красноярская государственная медицинская академия, Красноярск, 2007 – 48 с.
16. Полиморфизм генов цитокинов в развитии Helicobacterpylori инфекции / А.В. Кононов [и др.] // Вестник РАМН. – 2010. - №2. –С. 8-12.
17. Распространенность генотипов VacA и CagA Helicobacterpylori у детей и взрослых города Владивостока / Ю.В. Ляликова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - №14. – С. 77-81.
18. Распространенность инфекции Helicobacterpylori и ее ассоциация с клинико-морфологическими проявлениями гастродуоденальной патологии в этнических популяциях детей республики Тывы / Т.В. Поливанова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2013. - Т. 92, № 6. - С. 135-140.
19. Региональные особенности течения инфекции Helicobacterpylori у детей европеоидного населения Сибири / Т.В. Поливанова [и др.] //Вопросы детской диетологии. - 2012. - Т.10, №4.- С. 9-13.
20. Ширинская Н.В. НПВП-гастропатия и Helicobacterpylori: больше вопросов, чем ответов /Н.В. Ширинская, В.А.Ахмедов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - №9. – С. 116-120.
21. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей / В.А. Щербак // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. - №4. – С. 14-17.
22. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом/ В.А. Щербак // Вопросы современной педиатрии. – 2007. - №6. – С. 54-57.
23. Щербак В.А. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом /В.А. Щербак, Б.И. Кузник, Ю.А. Витковский // Иммунология. – 2005. – Т. 26, №6. – С. 324-344.
24. Щербаков П.Л. Детская гастроэнтерология – настоящее и будущее. /П.Л. Щербаков, Ю.Ф. Лобанов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - №1. – С. 3-8.

25. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей / Г.В. Волынец [и др.] // РМЖ. – 2005. – Т. 13, №18. – С. 1208-1212.
26. Helicobacterpylori - ассоциированный гастрит в материале гастробиопсий в группе детей с диспепсией / И.Н. Огородникова, А.А. Нижевич, А.Г. Арзамасцев [идр.] // Арх. патологии. – 2005. – № 1. – С. 28–30.
27. Helicobacterpylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. – / Л.В. Кудрявцева [и др.]. Пособие для врачей. М., 2004. – 41 с.
28. Alarcón T. Helicobacter pylori in pediatrics. / T. Alarcón, M. José Martínez-Gómez, P. Urruzuno // Helicobacter. – 2013. - Vol. 18. - Suppl. 1. – P. 52-57.
29. Assessment of the relationship between Helicobacter pylori infection, endoscopic appearance and histological changes of the gastric mucosa in children with gastritis (a single center experience). / C.O. Marginean[et.al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2013. - Vol. 54, 3 Suppl. – P. 709-715.
30. Assessment of Helicobacter pylori eradication in patients on NSAID treatment. / H.E. Vonkeman[et.al.] //BMC Gastroenterol. – 2012. - Vol. 24, №12. – P.133.
31. Association between Helicobacter pylori Infection and Pathological Changes in the Gastric Mucosa in Chinese Children./ Y. Yu [et.al.] // Intern. Med. 2014. - Vol.53, №2. – P. 83-88.
32. Characterization of oral Helicobacter pylori strain by 4 methods./ L. Boyanova[et.al.] //Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. - Vol. 77, №4. – P. 287-288.
33. Chemical gastritis induced by naproxen in the absence of Helicobacter pylori infection / C. McCarthy[et.al.] // J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol.48. – P.61-63.
34. Comparison of stool antigen immunoassay and serology for screening for Helicobacter pylori infection in intellectually disabled children. / M. Douraghi[et.al.] //Microbiol. Immunol. – 2013. - Vol. 57, №11. – P. 772-777.
35. Correlation between Positive Rate and Number of Biopsy Samples on Urease Test in Childhood Helicobacter pylori Infection. / J.H. Seo[et.al.] // J. Korean Med. Sci. – 2014. - Vol. 29. - P. 106-109.
36. Diagnosis and epidemiology of Helicobacter pylori infection. / X. Calvet[et.al.] //Helicobacter. – 2013. - Vol.18, Suppl. 1. – P.5-11.
37. Diagnostic Accuracy of the E-Plate Serum Antibody Test Kit in Detecting Helicobacter pylori Infection among Japanese Children. / J. Ueda [et.al.] // J. Epidemiol. – 2014. - Vol.24, №1. – P. 47-51.
38. Duckworth C.A. CD24 is expressed in gastric parietal cells and regulates apoptosis and the response toHelicobacter felis infection in the murine stomach. / C.A. Duckworth, D. Clyde, D.M. Pritchard //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2012. - Vol.303, №8. – P. 915-926.
39. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among Iranian children. / F. Ghasemi-Kebria[et.al.] // Arab J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 14, №4. – P.169-172.
40. Gastric phenotype in children with Helicobacter pylori infection undergoing upper endoscopy / W. Hoepler [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 293–298.
41. Guideline on Helicobacter pylori infection in children. / P.E. Mourad-Baars[et.al.] //Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2013. - Vol. 157, №47. - A6915.
42. Helicobacter felis-associated gastric disease in microbiota-restricted mice. / J.M. Schmitz [et.al.] // J. Histochem. Cytochem. - 2011. - Vol.59, №9. – P. 826-841.
43. Helicobacter pylori infection in infants and toddlers in South America: concordance between [13C] urea breath test and monoclonal H. pylori stool antigen test. / D.M. Queiroz[et.al.]. //J. Clin. Microbiol. – 2013. - Vol. 51, №11. – P. 3735-3740.
44. In French children, primary gastritis is more frequent than Helicobacter pylori gastritis / N. Kalach [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2009. – Vol. 54, № 9. – P. 1958–1965.
45. Influencing Factors to Results of the Urease Test: Age, Sampling Site, Histopathologic Findings, and Density of Helicobacter pylori. / J.H. Seo[et.al.]. //Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. – 2013. - Vol. 16, №1. – P. 34-40.
46. Iwańczak F. H. pylori infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications. / F. Iwańczak, B. Iwańczak //Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. - Vol. 35, №2. – P. 187-190.
47. Labenz J. HP eradication prevents recurrent hemorrhages caused by acetylsalicylic acid./ J. Labenz // Fortschr. Med. – 2013. - Vol.155, №12. – P.31.

48. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et.al.] // Gut. – 2012. - Vol. 61, №5. – P. 646-664.
49. Ozbey G. Prevalence of Helicobacter pylori virulence genotypes among children in Eastern Turkey. / G. Ozbey, Y. Dogan, K. Demiroren //World J. Gastroenterol. – 2013. - Vol. 19, №39. – P.6585-6589.
50. Polymorphism of helicobacter pylori and the presence of genes babA2 and sabA and endoscopic and histopathological changes in patients infected with Heicobacter pylori. / J. Gasiorowska[et.al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. - Vol. 35, №2. – P. 191-195.
51. Positive association between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children / A. Moon [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 283–388.
52. Present and Past Helicobacter pylori Infection in Mexican School Children. / E. Mendoza[et.al.] //Helicobacter. – 2014. - Vol. 19, №1. – P.55-64.
53. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs. Esomeprazole NSAID Preventive Study Group/ K. Sugano [et.al.] // BMC Gastroenterol. - 2013. - Vol. 26, №13. – P.54.
54. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis/ V.A.Shcherbak// Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004. // Clinical and Investigative Medicine. – 2004. – Vol. 27, №4. – P. 597.
55. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis / V.A.Shcherbak //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.
56. Stool antigen tests for the management of Helicobacter pylori infection. / T. Shimoyama[et.al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. - Vol. 19, №45. – P. 8188-8191.
57. Th1 immune response to H. pylori infection varies according to the age of the patients and influences the gastric inflammatory patterns. / F. Freire de Melo[et.al.] // Int. J. Med. Microbiol. – 2013. - Vol. 9. – S. 1438-1442.
58. The other Helicobacters/ A. Smet[et.al.] // Helicobacter. – 2011. - Vol.16. - Suppl. 1. – P.70-75.
59. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J.R. Warren, B.J. Marshall // Lancet. – 1983. - Vol.1. – P.1273-1275.