

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.33/342–002–022.6–076–085.373–053.2

ЕРМАК
Сергей Юрьевич

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СХЕМЫ КОРРЕКЦИИ
ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ
ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2015

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Лялик Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Лысенко Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Романова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по клинике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Защита состоится 29 мая 2015 года в 13⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: г.Гродно, ул.Горького, 80, телефон ученого секретаря (0152) 72 25 04, e-mail: mailbox@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» апреля 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук

 Т.А. Лашковская

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» гастроэнтерологической патологии, при этом отчетливо просматривается склонность к хроническому рецидивирующему течению и раннему развитию осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов [Бельмер С.В., 2003].

На сегодняшний день общепризнано, что *Helicobacter pylori* играет важную роль в патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы и В-клеточной MALT-лимфомы желудка [Correa P., 2011; Marnelli A., 2012; Pietroiusti A., 2005].

В последние годы широко обсуждается роль вирусов в этиологии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов с хроническим гастритом были обнаружены антигены вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (16, 18 тип), цитомегаловируса [Нелюбин В.Н., 2010; Крулевский В.А., 2010; Канькова Н.Ю., 2012].

Длительная персистенция вирусной и бактериальной инфекций в организме приводит к снижению специфических и неспецифических факторов иммунологической защиты организма, что требует комплексного подхода в лечении с учётом этиологических и патогенетических особенностей данных инфекций.

Изучение влияния вирусного инфицирования слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки на характер местного иммунного ответа у детей с хроническим гастродуоденитом может дать ценные результаты для оптимизации диагностики и терапии с учетом возможного вирусного этиологического фактора. Это предопределяет актуальность и перспективность данной работы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь. Диссертационное исследование выполнялось в рамках следующих государственных научно-технических программ:

1. «Мониторинг побочных реакций и оценка эффективности препарата «циклоферон» (таблетки) у детей при инфекционно-воспалительных заболеваниях», № государственной регистрации 20120016; сроки выполнения: 09.2011 – 06.2012 гг.

2. «Оценка диагностической и прогностической значимости факторов иммунного ответа при дисгормональных состояниях, воспалительных

и опухолевых процессах», № государственной регистрации 20111127; сроки выполнения: 01.01.2011 – 31.12.2015 гг.

Цель исследования: определить вклад инфицированности слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки вирусами семейства Herpesviridae и Papovaviridae в патогенез хронического гастродуоденита у детей, разработать алгоритм диагностики и способ лечения вирус-ассоциированных гастродуоденитов.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы человека, цитомегаловируса и *Helicobacter pylori* в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом, сопоставить выраженность морфологических изменений в слизистых с характером их инфицированности.

2. Проанализировать связи между местными иммунологическими показателями и характером инфицирования слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом.

3. Разработать алгоритм диагностики хронических вирус-ассоциированных гастродуоденитов.

4. Изучить эффективность иммуномодулирующего препарата «меглюмина акридонат» (Циклоферон) при лечении детей с хроническим гастродуоденитом.

Объект исследования: 66 детей в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом хронический гастродуоденит, а также 20 детей в возрасте от 6 до 15 лет, у которых при гистологическом исследовании биоптатов не было обнаружено структурных отклонений от нормы.

Предмет исследования: данные анамнестических, клинических, морфологических и иммунологических показателей у детей с хроническим гастродуоденитом, динамики клинико-иммунологических показателей на фоне лечения.

Научная новизна:

1. Получены новые данные о вирусном инфицировании слизистых оболочек гастродуоденальной области у детей с хроническим гастродуоденитом. Впервые проведена оценка частоты встречаемости вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы человека, цитомегаловируса в слизистых оболочках у детей, не имеющих морфологических признаков хронического воспаления.

2. Показана связь между характером инфицирования вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом папилломы человека, цитомегаловирусом и *Helicobacter pylori* слизистых оболочек

гастродуоденальной области, морфологическими и иммунологическими изменениями в слизистых у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом.

3. Определены диагностические критерии вирус-ассоциированных хронических гастродуоденитов, разработаны показания для применения индуктора интерферона «мегломина акридонацетат» и установлена его эффективность при лечении хронических вирус-ассоциированных гастродуоденитов.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У детей, страдающих гастродуоденитом, в отличие от представителей группы сравнения в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки достоверно чаще и с более высокой степенью суммарной экспрессии обнаруживается вирус простого герпеса 1-го типа, что может служить подтверждением этиологической роли данного вируса в развитии и поддержании хронического воспаления слизистой.

2. Морфологические изменения в слизистых оболочках у детей с хроническим гастродуоденитом зависят от вида обнаруженных в них инфекционных агентов. Вирус простого герпеса 1-го типа оказывает влияние на степень выраженности и активности хронического воспаления в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом.

3. Снижение числа лимфоцитов с фенотипами CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим гастродуоденитом сопутствуют инфицированию слизистых оболочек вирусами и появлению бактериально-вирусных ассоциаций.

4. Применение иммуномодулирующего препарата «мегломина акридонацетат» у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом, вызывает достоверное увеличение числа CD45+, CD3+, CD4+, CD20+ клеток в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение в крови уровня антител класса IgG к вирусам герпеса 1-го и 2-го типов, что способствует снижению частоты обнаружения изучаемых вирусов в слизистой и тем самым приводит к снижению выраженности и активности воспалительного процесса в слизистых оболочках и уменьшению клинических проявлений заболевания.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема, поставлена цель, сформулированы задачи исследования. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по теме диссертации, проведена выкопировка данных из

медицинской документации, сформированы группы пациентов, создана база научных данных, осуществлена их статистическая обработка, дана оценка и интерпретация полученных результатов исследования. Соискателем проведен клинический этап работы, включающий назначение обследования и лечения, наблюдение за пациентами, оценку эффективности проводимой терапии (вклад соискателя 95%).

Соискатель принимал участие в проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии совместно с врачом-эндоскопистом учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» Д. С. Кривецким (вклад соискателя 70%), что представлено в научной публикации [4]. Иммуногистохимическое исследование проводилось совместно с начальником Гродненского областного патологоанатомического бюро, к.м.н. М. Г. Зубрицким (вклад соискателя 75%), что представлено в научных публикациях [1-10, 12, 14]. Исследование уровня противовирусных антител выполнено на базе клинко-диагностической лаборатории Гродненской областной клинической больницы (врачи Т. Э. Янулевич и О. Н. Бородавко), что отражено в публикациях [5, 6].

Совместно с научным руководителем разработана и утверждена к практическому использованию инструкция по применению «Метод определения показаний для проведения противовирусной терапии у детей с хроническим вирус-ассоциированным гастродуоденитом» (личный вклад автора 90%) [14].

Апробация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на: XV конгрессе Польского общества гастроэнтерологии (Краков, 2012); XXXII съезде Польского педиатрического общества (Краков, 2013); «Республиканской конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского» (Гродно, 2014); Республиканской конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2014).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ: в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общим объемом 2,9 авторских листа), 7 статей и тезисов докладов научных съездов, конференций в рецензируемых сборниках научных трудов. Общий объем опубликованных материалов – 3,7 авторских листа.

Получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ лечения хронического гастродуоденита у ребенка» (регистрационный № а 20131246 от 18.02.2014).

Утверждена и издана инструкция по применению «Метод определения показаний для проведения противовирусной терапии у детей с хроническим вирус-ассоциированным гастродуоденитом» (регистрационный № 008-0114 от 11.07.2014) [14]. Результаты исследования внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений, учреждений образования (6 актов внедрения).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах компьютерного текста и состоит из оглавления, перечня сокращений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав изложения результатов собственных исследований, заключения (основных научных результатов, практических рекомендаций), списка использованных источников, включающих 260 (123 русскоязычных и 137 иностранных) наименований и 13 авторских работ. Приложения (титульный лист инструкции по применению, удостоверение на рационализаторское предложение, акты внедрений результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс) представлены на 9 страницах. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками, 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 86 детей в возрасте от 6 до 17 лет, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2010 по 2014 годы. Все пациенты разделены на следующие группы:

1-я группа (основная) – 66 детей с верифицированным диагнозом хронический гастродуоденит (ХГД), в возрасте от 6 до 17 лет, медиана (Me) – 13,0 лет, нижняя квартиль (Q25) – 11 лет, верхняя квартиль (Q75) – 15 лет.

2-я группа (сравнения) – 20 детей в возрасте от 6 до 15 лет, Me – 10,5 лет, Q25 – 8 лет, Q75 – 14 лет, у которых отсутствовали эндоскопические, морфологические изменения и клинические жалобы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

3-я группа (коррекции) была сформирована из представителей основной группы (20 человек), которые получали препарат «меглумина акридонацетат» в таблетках двумя курсами в возрастных дозировках по стандартной схеме (один раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 сутки) с 2-недельным перерывом между курсами.

Всем представителям группы коррекции двукратно (до и после лечения), а детям из основной группы и группы сравнения однократно выполнены

фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) и забор венозной крови. Интервал между первым и вторым обследованием в группе коррекции составлял 3 месяца.

ФЭГДС выполнялась на аппарате «Olympus» (Япония) типа Gif P 30 по традиционной методике. В процессе исследования проводили прицельную биопсию слизистой оболочки (СО) антрального отдела, тела желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Основные морфологические параметры оценивали полуколичественным способом по стандартной визуально-аналоговой шкале как слабые, умеренные, выраженные.

Стрептавидин-биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов с помощью поликлональных кроличьих антител выявляли антигены вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, с использованием моноклональных мышинных антител («Дак», Дания) – антигены вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса папилломы человека (ВПЧ). Степень экспрессии антигенов вирусов оценивали полуколичественно – слабая, умеренная и выраженная.

Идентификацию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) проводили гистологическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе) с последующей оценкой степени обсеменённости СО с использованием визуально-аналоговой шкалы.

Методом ИГХ типирования при помощи моноклональных антител («ДАКО», Дания) в СО желудка и ДПК определяли выраженность экспрессии CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Интерпретацию результатов проводили с использованием количественной системы оценки реакции (высчитывали % клеток лимфоидного инфильтрата). Полученные результаты округлялись до десятков.

В сыворотке крови методом ИФА определяли уровни сывороточных антител классов IgM, IgG к вирусам герпеса 1-го и 2-го типов, а также антитела классов IgM, IgG, IgA к капсидному антигену (VCA) ВЭБ с использованием коммерческих тест-систем фирм «Euroimmune» (Германия), «Вектор Бест» (Россия) и «Фармлэнд», Беларусь.

Эффективность терапии у детей из группы коррекции оценивалась по динамике проявлений, которая рассчитывалась путем вычитания исходных клинических, морфологических, иммунологических изменений и показателей инфицированности слизистых вирусами и *H. pylori* (в баллах) из балльной оценки соответственных показателей, полученной после окончания лечения препаратом «меглумина акридонат» (Динамика=Показатель после лечения – Показатель до лечения).

С учетом результатов проведенного множественного дисперсионного анализа из пациентов основной группы были сформированы 4 подгруппы.

Первая подгруппа включала 10 детей в возрасте от 10 до 17 лет, 13,0 (11,0-15,0), СО которых (тело, антральный отдел желудка и ДПК) были

инфицированы ВПГ-1, как в виде моноинфекции, так и в сочетании с ВПГ-2, ВЭБ, ВПЧ и ЦМВ.

Вторую подгруппу составили 19 детей в возрасте от 6 до 16 лет, 13,0 (12,0-15,0), СО которых были инфицированы ВПГ-1 и *H. pylori* одновременно. Вместе с ВПГ-1 и *H. pylori* в слизистых встречались антигены других анализируемых вирусов.

Третью подгруппу составили 23 ребенка в возрасте от 10 до 17 лет, 13,0 (11,0-15,0), в слизистых которых отсутствовали антигены ВПГ-1, при этом были обнаружены антигены ВПГ-2, ВЭБ, ВПЧ, ЦМВ, а так же *H. pylori* в различных сочетаниях (от моноинфицирования одной из анализируемых инфекций до бактериально-вирусных ассоциаций в слизистых).

В *четвёртую подгруппу* вошли 14 детей в возрасте от 9 до 17 лет, 12,5 (11,0-14,0), в СО у которых не было выявлено изучаемых вирусных антигенов и *H. pylori*.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ Statistica 10.0 (СН АХАР207F394425FA-Q) и методов доказательной медицины.

Результаты собственных исследований

Характер инфицирования слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки

У 57% (95% ДИ 45–70) детей основной группы в слизистых исследуемых отделов обнаружены вирусные антигены. ВПГ-1 диагностирован у 44% (95% ДИ 32–57) пациентов, ВПГ-2 – у 36% (95% ДИ 25–49), ВПЧ – у 24% (95% ДИ 15–36), ВЭБ – у 20% (95% ДИ 11–31) и ЦМВ – у 6% (95% ДИ 2–15) обследованных. В группе сравнения инфицирование вирусами установлено в 50% (95% ДИ 27–73) случаев. ВПГ-1 выявлен у 20% (95% ДИ 6–44) детей, что достоверно реже ($p=0,05$), чем частота обнаружения этого вируса у пациентов основной группы. ВПГ-2 определялся у 20% (95% ДИ 6–44) обследованных, ВЭБ – у 15% (95% ДИ 3–38), ВПЧ – у 30% (95% ДИ 12–54) и ЦМВ у – 5% (95% ДИ 0,1–25) детей (во всех случаях сравнений с показателями основной группы ($p>0,05$)).

В СО пациентов основной группы и группы сравнения преобладала слабая и умеренная степень экспрессии вирусных антигенов. При этом наблюдалась тенденция к более низкой степени суммарной экспрессии вирусных антигенов у детей из группы сравнения – 0,5 (0,00-3,50), чем у пациентов с ХГД – 3,0 (0,00-8,00) ($p>0,05$). Среди всех анализируемых вирусов только степень суммарной экспрессии ВПГ-1 была статистически значимо выше в СО у пациентов с ХГД – 0,0 (0,00-4,00), чем у детей из группы сравнения – 0,0 (0,00-0,00), $p=0,04$. Показатели экспрессии антигенов ВПГ-2,

ВПЧ, ВЭБ и ЦМВ в СО у детей из основной группы также были выше, чем у детей из группы сравнения, однако полученные значения статистически незначимы ($p > 0,05$ во всех случаях сравнений).

H. pylori был диагностирован у 53% (95% ДИ 40–65) детей основной группы. Инфекция *H. pylori* в СО желудка и ДПК детей из группы сравнения отсутствовала.

При анализе сочетания изученных инфекций выявлено, что *H. pylori* в качестве единственного инфекционного агента встречался у 21% (95% ДИ 12–33) детей основной группы. В 32% (95% ДИ 21–44) случаев обнаружено микст-инфицирование слизистой желудка и ДПК бактериальной инфекцией и вирусами. В качестве моноинфекции вирусы встречались у 26% (95% ДИ 16–38) детей из основной группы и 50% (95% ДИ 27–73) детей из группы сравнения. У 21% (95% ДИ 12–33) детей основной и у 50% (95% ДИ 27–73) детей из группы сравнения в СО желудка и ДПК не обнаружено анализируемых инфекционных агентов.

Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита

Дети из основной группы при поступлении предъявляли жалобы на боль в животе (76%), снижение аппетита (50%), тошноту (35%), изжогу (20%) и отрыжку (20%). У 58 (88%) обследованных при глубокой пальпации отмечалась болезненность в эпигастральной и пилорoduodenальной областях. У детей из группы сравнения жалобы со стороны органов пищеварения отсутствовали.

Не было установлено достоверных корреляционных связей между клиническими жалобами, предъявляемыми пациентами с ХГД, и выявляемыми инфекциями (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и *H. pylori*) в СО желудка и ДПК ($p > 0,05$). По результатам сравнительного анализа клинических жалоб не установлено достоверных различий и между подгруппами (таблица 1).

Таблица 1. – Клинические жалобы у представителей разных подгрупп

Клинические проявления	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Подгруппа 3		Подгруппа 4		p**
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Боль в животе	9	90,0	14	73,7	15	65,2	12	85,7	>0,05*
Снижение аппетита	6	60,0	10	52,6	12	52,2	5	35,7	>0,05*
Тошнота	5	50,0	5	26,3	7	30,4	6	42,9	>0,05*
Изжога	2	20,0	4	21,1	5	21,7	2	14,3	>0,05*
Запоры	1	10,0	2	10,5	2	8,7	0	0	>0,05*
Пальпаторная болезненность	10	100	15	78,9	20	87,0	13	92,9	>0,05*

Примечание – в этой и последующих таблицах >0,05* – отсутствие достоверных различий между показателями при попарном сравнении всех групп; (p** – Fisher exact test, «two tailed»)

Степень основных морфологических изменений в СО у детей с ХГД, отнесенных к разным подгруппам, существенно различалась (таблица 2).

Таблица 2. – Морфологические изменения в зависимости от характера инфицирования слизистой желудка и ДПК

Показатели		Подгруппы				P*
		1 (n=10)	2 (n=19)	3 (n=23)	4 (n=14)	
Нейтрофильная инфильтрация	тело	0,5 (0,00-2,00)	0,0 (0,00-1,00)	0,0 (0,00-1,00)	0,0 (0,00-0,00)	P ₁₋₄ <0,05
	анtrum	2,0 (1,00-3,00)	1,0 (1,00-2,00)	1,0 (0,00-2,00)	0,0 (0,00-1,00)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,01 P ₁₋₄ <0,0001
	ДПК	1,5 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-1,00)	p>0,05*
	суммарно	4,5 (2,00-6,00)	3,0 (2,00-5,00)	2,0 (1,00-5,00)	1,0 (1,00-3,00)	P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,01
Мононуклеарная инфильтрация	тело	1,5 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-1,00)	1,0 (1,00-1,00)	P ₁₋₄ <0,01
	анtrum	2,0 (2,00-3,00)	2,0 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-2,00)	1,0 (1,00-1,00)	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,05
	ДПК	2,0 (2,00-2,00)	2,0 (1,00-2,00)	2,0 (2,00-2,00)	2,0 (2,00-2,00)	p>0,05*
	суммарно	6,0 (5,00-7,00)	5,0 (4,00-6,00)	4,0 (4,00-5,00)	4,0 (3,00-4,00)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,01 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₄ <0,05

Примечание – p* – Kruskal – Wallis test

Самые высокие значения показателей, характеризующих активность (нейтрофильная инфильтрация) и выраженность (мононуклеарная инфильтрация) воспаления, выявлены у пациентов 1-й подгруппы, а самые низкие – у представителей 4-й подгруппы, в слизистых у которых не было обнаружено анализируемых инфекционных агентов. Следует отметить, что активность воспаления в антральном отделе желудка пациентов 2-й подгруппы, слизистые которых инфицированы *H. pylori* и вирусами, была статистически значимо ниже – 1,0 (1,00-2,00), чем у детей 1-й подгруппы – 2,0 (1,00-3,00), в СО у которых отсутствовала инфекция *H. pylori* (p<0,05). Статистически значимых различий в степени мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации слизистой ДПК между сравниваемыми подгруппами не установлено (p>0,05).

Связь между иммунологическими показателями и характером инфицирования СО желудка и двенадцатиперстной кишки

При оценке результатов ИГХ исследования СО изучаемых отделов было установлено снижение количества лимфоцитов с фенотипами CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ у пациентов основной группы по сравнению с содержанием анализируемых лимфоцитов в слизистых у представителей из группы сравнения ($p > 0,05$ во всех случаях сравнений).

Наиболее низкое содержание CD45+, CD3+, CD4+, CD20+ лимфоцитов определялось у детей из 1-й и 2-й подгрупп, в слизистых оболочках у которых присутствовали антигены ВПГ-1. Однако отсутствие статистически значимых различий между количеством Т- и В-лимфоцитов в 1 и 2 подгруппах ($p > 0,05$ во всех случаях сравнений) свидетельствует о несущественности вклада персистенции *H. pylori* в формирование выявленных изменений местного иммунитета.

Установлено, что процентное содержание лимфоцитов с фенотипами CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ в СО желудка и ДПК статистически значимо отрицательно коррелирует с показателями выраженности и активности воспалительного процесса в слизистых (таблица 3), причем наиболее тесная обратная связь наблюдается между характеристиками интенсивности воспаления и долей CD4+ и CD8+ клеток.

Таблица 3. – Связь между показателями местного иммунитета и морфологическими изменениями в СО у детей

Признак	CD45+	CD3+	CD4+	CD8+	CD20+
Мононуклеарная инфильтрация	-0,28**	-0,34**	-0,43***	-0,36***	-0,35***
Нейтрофильная инфильтрация	-0,20*	-0,27**	-0,39***	-0,36***	-0,25**

Примечание – * – $p=0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ (Spearman correlations)

Особенности гуморального иммунного ответа на вирусное инфицирование слизистых оболочек у детей

При анализе гуморального ответа на вирусную инфекцию было установлено, что специфические антитела класса IgM против вирусов герпеса 1-го и 2-го типов не определялись ни у одного ребенка. Повышенный титр антител класса IgG к вирусу герпеса 1-го и 2-го типов был выявлен у 73% (95% ДИ 60–83) пациентов и у 95% (95% ДИ 75–99) детей из группы сравнения ($p > 0,05$), IgG к VCA ВЭБ, соответственно, – у 80% (95% ДИ 69–89) и у 100% (95% ДИ 83–100) ($p > 0,05$). Уровни антител классов IgA и IgM к VCA ВЭБ были повышенными у всех обследованных представителей 4-х основных подгрупп и группы сравнения. Нами не установлено статистически значимых различий между титрами специфических антител к ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ у

обследованных в зависимости от наличия в СО антигенов данных вирусов (таблицы 4 и 5). Таким образом, сывороточное содержание классов G и A к ВЭБ и IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов не может служить индикатором инфицированности СО желудка и ДПК ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЭБ.

Таблица 4. – Уровень антител в сыворотке крови в зависимости от инфицирования слизистой желудка и ДПК ВПГ 1-го и 2-го типов

Антитела	Хронический гастродуоденит		P*	Группа сравнения		P*
	антигены + n=16	антигены – n=19		антигены + n=6	антигены – n=14	
IgG к ВПГ-1 и 2	10,80 (7,35-12,50)	8,10 (0,00-12,40)	>0,05	2,32 (2,25-12,30)	12,92 (2,46-13,75)	>0,05

Примечание – p* – Mann – Whitney U – test

Таблица 5. – Уровень антител в сыворотке крови в зависимости от инфицирования слизистой желудка и ДПК ВЭБ

Антитела	Хронический гастродуоденит		P*	Группа сравнения		P*
	Антигены + n=13	Антигены – n=50		Антигены + n=3	Антигены – n=17	
IgG к VCA ВЭБ	135,6 (27,50-240,08)	69,68 (32,00-182,00)	>0,05	190,00 (83,50-400,00)	114,30 (74,50-85,60)	>0,05
IgA к VCA ВЭБ	1,90 (1,56-2,20)	2,07 (1,80-3,09)	>0,05	3,08 (1,87-3,25)	2,46 (1,87-2,73)	>0,05
IgM к VCA ВЭБ	12,7 (10,30-16,70)	8,85 (7,45-13,50)	>0,05	12,50 (10,30-20,50)	9,87 (7,80-13,80)	>0,05

Примечание – p* – Mann-Whitney U-test

Сравнительный анализ гуморального противовирусного иммунитета у детей из разных подгрупп выявил различия по уровню антител класса G к VCA ВЭБ и IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов между 2 и 3 подгруппами ($p < 0,05$). Установлено, что в сыворотке крови у пациентов 1-й подгруппы уровень антител класса A к VCA ВЭБ был ниже, чем у детей из 4-й подгруппы и группы сравнения (во всех случаях $p < 0,05$). Следует отметить отсутствие статистически значимых различий между уровнями антител класса IgM к VCA ВЭБ во всех сравниваемых подгруппах.

Динамика инфицированности, клинических, морфологических и иммунологических показателей на фоне использования препарата «меглюмина акридоацетат»

У пациентов из группы коррекции по видовой принадлежности антигены распределились следующим образом: ВПГ-1 диагностирован в 9 случаях (45%), ВПГ-2 – в 6 (30%), ВЭБ – в 5 (25%), ВПЧ – в 5 (25%), ЦМВ – в 3 (15%). Установлена высокая частота сочетания вирусных

инфекций в исследуемых отделах. У 6 детей (30%) в СО обнаружены антигены только одного из определяемых вирусов, сочетание двух и более вирусов встречалось у 8 обследованных (40%). Обсеменение СО *H. pylori* выявлено у 13 (65%) детей из группы коррекции. При этом у 8 (40%) пациентов установлено наличие сочетанного бактериально-вирусного инфицирования исследуемых отделов.

Повторное исследование биоптатов СО на предмет вирусного инфицирования выявило снижение частоты обнаружения изучаемых вирусов. После проведенной терапии вирусные антигены были выявлены у 6 (30%) из 14 детей из группы коррекции (по сравнению с исходной частотой $p=0,02$). ВПГ-1 по-прежнему определялся в СО у 5 (25%) детей, ВПГ-2 – у 2 (10%) пациентов, кроме того, было выявлено по 1 (5%) случаю инфицирования слизистых ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ. Достоверных различий в частоте выявления каждого из анализируемых вирусных антигенов по отдельности не установлено ($p>0,05$ по сравнению с исходной частотой для каждой пары сравнений). Эрадикации *H. pylori* удалось добиться только у 1 пациента.

После проведенной терапии в слизистых у пациентов отмечалось существенное снижение степени как суммарной экспрессии вирусных антигенов: до лечения – 4,0 (0-8,5), после лечения – 0,0 (0-1,0) ($p=0,0009$) (рисунок 1), так и достоверное снижение степени экспрессии антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ и ВПЧ по отдельности ($p<0,05$ для каждого из перечисленных вирусов). Статистически значимого снижения степени экспрессии антигенов ЦМВ на фоне проведенной терапии не установлено ($p>0,05$).

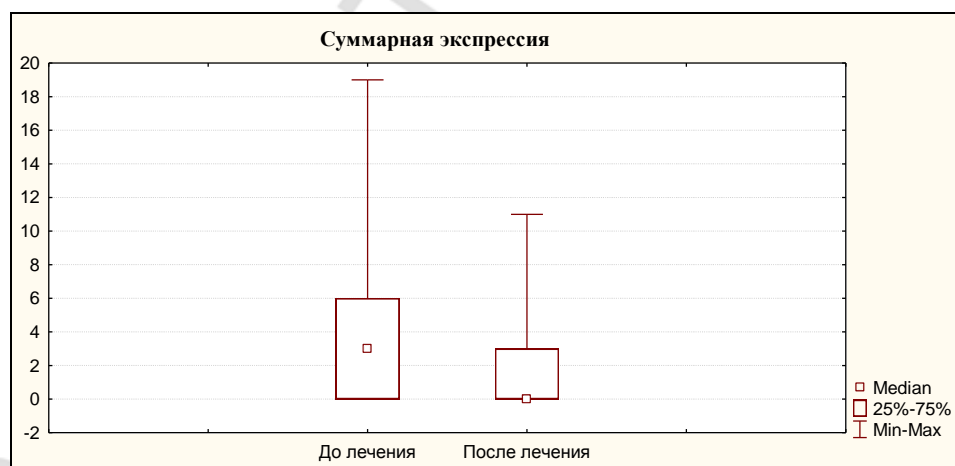


Рисунок 1. – Динамика суммарной экспрессии вирусных антигенов на фоне терапии

После завершения двух курсов терапии препаратом «меглюмина акридонатацетат» дети из группы коррекции отмечали улучшение общего самочувствия, ликвидацию болевого синдрома (до лечения – 75%, после лечения – 30%, $p=0,007$), исчезновение болезненности при глубокой пальпации (до лечения – 90%, после лечения – 15%, $p=0,0001$), улучшение аппетита (до лечения – 45%, после лечения – 5%, $p=0,005$).

Установлено, что на фоне лечения произошло статистически значимое снижение активности воспалительного процесса во всех исследуемых отделах (таблица 6). Отмечено достоверное снижение выраженности воспаления в СО ДПК.

Таблица 6. – Динамика морфологических показателей на фоне терапии

Показатели		До лечения, n=20	После лечения, n=20	P*
Нейтрофильная инфильтрация	тело	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,03
	анtrum	1,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,01
	ДПК	2,00 (1,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,003
	суммарно	3,50 (1,50-5,00)	0,00 (0,00-2,50)	0,002
Мононуклеарная инфильтрация	тело	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (0,50-1,00)	>0,05
	анtrum	2,00 (1,00-2,00)	2,00 (1,00-2,00)	>0,05
	ДПК	2,00 (2,00-2,00)	2,00 (1,50-2,00)	0,02
	суммарно	5,00 (4,00-6,00)	4,00 (4,00-5,00)	0,07

Примечание – p* – Wilcoxon signed-rank test

При оценке исходного состояния местного иммунитета СО желудка и ДПК у детей из группы коррекции было обнаружено статистически значимое снижение числа клеток, экспрессирующих анализируемые маркеры (CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) по сравнению с аналогичными показателями из группы сравнения (таблица 7). Установлено, что после проведенной иммунокоррекции в СО произошло достоверное увеличение числа клеток во всех анализируемых субпопуляциях лимфоцитов, причем наиболее выраженные изменения установлены в Т-клеточном звене. У пациентов, получавших лечение препаратом «меглумина акридонацетат», количество CD8+ клеток в СО всех изученных отделов практически нормализовалось (достоверность различий с группой сравнения во всех случаях $\geq 0,1$).

Содержание антител класса IgG к вирусам герпеса 1-го и 2-го типов после лечения достоверно повысилось ($p=0,05$). Изменения уровней антител класса IgA, IgM и IgG к капсидному антигену ВЭБ после проведенной терапии были статистически не значимыми ($p>0,05$).

С помощью корреляционного анализа установлено наличие достоверной зависимости между показателями, характеризующими степень вирусной экспрессии после проведенного лечения и динамикой основных морфологических проявлений в СО. Так, динамика мононуклеарной инфильтрации процесса достоверно положительно коррелировала с динамикой экспрессии антигенов ВПГ-1 ($R=0,75$; $p=0,0001$), ВЭБ ($R=0,63$; $p=0,002$) и ВПГ-2 ($R=0,48$; $p=0,03$). Динамика нейтрофильной инфильтрации слизистых была статистически значимо связана с динамикой экспрессии ВПГ-1 ($R=0,50$; $p=0,02$) и ВПГ-2 ($R=0,43$; $p=0,05$).

Таблица 7. – Изменения иммунологических показателей в СО желудка и ДПК на фоне лечения препаратом «меглюмина акридонацетат»

Показатели		До лечения, n=20	После лечения, n=20	Группа сравнения, n=20	P* ₁₋₂	P** ₂₋₃	P*** ₁₋₃
		1	2	3			
CD45	тело	30,0 (20,0-40,0)	40,0 (30,0-50,0)	50,0 (50,0-60,0)	0,001	0,003	0,00002
	анtrum	40,0 (30,0-40,0)	50,0 (40,0-50,0)	60,0 (55,0-60,0)	0,01	0,0009	0,0001
	ДПК	40,0 (35,0-40,0)	45,0 (40,0-50,0)	50,0 (50,0-60,0)	0,01	0,01	0,0002
CD3	тело	30,0 (25,0-40,0)	40,0 (30,0-50,0)	50,0 (50,0-60,0)	0,003	0,008	0,00004
	анtrum	40,0 (30,0-50,0)	50,0 (40,0-60,0)	60,0 (50,0-60,0)	0,003	0,32	0,00006
	ДПК	40,0 (30,0-45,0)	50,0 (40,0-60,0)	60,0 (50,0-60,0)	0,01	0,03	0,00006
CD4	тело	30,0 (30,0-40,0)	50,0 (40,0-60,0)	60,0 (55,0-70,0)	0,0003	0,01	0,000002
	анtrum	30,0 (30,0-40,0)	50,0 (40,0-65,0)	60,0 (55,0-70,0)	0,0004	0,03	0,00001
	ДПК	30,0 (30,0-45,0)	55,0 (40,0-70,0)	60,0 (55,0-70,0)	0,0006	0,19	0,00001
CD8	тело	20,0 (20,0-30,0)	30,0 (30,0-40,0)	40,0 (30,0-40,0)	0,0006	0,10	0,0003
	анtrum	20,0 (20,0-35,0)	30,0 (25,0-40,0)	40,0 (30,0-40,0)	0,002	0,21	0,0005
	ДПК	20,0 (20,0-30,0)	30,0 (30,0-40,0)	40,0 (30,0-40,0)	0,0009	0,33	0,00008
CD20	тело	30,0 (30,0-40,0)	40,0 (30,0-40,0)	50,0 (40,0-50,0)	0,004	0,008	0,00009
	анtrum	30,0 (30,0-50,0)	50,0 (30,0-50,0)	50,0 (40,0-60,0)	0,08	0,06	0,007
	ДПК	30,0 (30,0-40,0)	40,0 (30,0-50,0)	50,0 (40,0-50,0)	0,01	0,05	0,002

Примечание – p* – Wilcoxon signed-rank test; p** – Mann-Whitney U-test

Не было обнаружено существенной зависимости между степенью экспрессии ВПЧ и ЦМВ и динамикой мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации слизистых исследуемых отделов (во всех случаях $p > 0,05$).

Не установлено статистически значимых связей между показателями, характеризующими динамику частоты выявления *H. pylori* и динамикой нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации, а также изучаемых иммунологических показателей в СО у детей с ХГД (во всех случаях $p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У детей с хроническим гастродуоденитом в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки частота встречаемости вируса простого герпеса 1 типа составляет 44% (95% ДИ 32–57), вируса простого герпеса 2 типа – 36% (95% ДИ 25–49), вируса папилломы человека – 24% (95% ДИ 15–36), вируса Эпштейна-Барр – 20% (95% ДИ 11–31), цитомегаловируса – 6% (95% ДИ 2–15). Инфицирование слизистых оболочек *Helicobacter pylori* установлено у 53% (95% ДИ 40–65) детей. В качестве единственного инфекционного агента изученные вирусы определяются у 26% (95% ДИ 16–38) детей, *Helicobacter pylori* – у 21% (95% ДИ 12–33) обследованных. У 32% (95% ДИ 21–44) пациентов установлено наличие сочетанного бактериально-вирусного инфицирования исследуемых отделов. Об этиологической роли вируса простого герпеса 1 типа в развитии хронического гастродуоденита у детей может свидетельствовать большая частота инфицирования слизистых оболочек этим вирусом, чем представителей группы сравнения (20% (95% ДИ 6–44), $p=0,05$) и более высокая степень суммарной экспрессии вируса простого герпеса 1 типа (у пациентов с хроническим гастродуоденитом – 0,0 (0,00-4,00), у детей из группы сравнения – 0,0 (0,00-0,00), $p=0,04$) [1, 5, 7, 9, 11, 12].

2. Степень выраженности основных морфологических признаков воспаления зависит от вида микроорганизмов, выявляемых в слизистых оболочках у детей с хроническим гастродуоденитом. Инфицированность слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки вирусом простого герпеса 1 типа оказывает достоверное ($p<0,05$) влияние на выраженность мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации слизистых у детей с хроническим гастродуоденитом [2, 4, 8, 10].

3. Изменения в системе клеточного звена местного иммунитета в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим гастродуоденитом, характеризующиеся низким количеством лимфоцитов с фенотипами CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ (по сравнению с группой сравнения во всех случаях $p<0,05$), способствуют инфицированию слизистых оболочек вирусами и появлению бактериально-вирусных ассоциаций. Наиболее низкое содержание всех анализируемых субпопуляций лимфоцитов выявляется у детей, в слизистых у которых выявлен вирус простого герпеса 1 типа [5].

4. Применение иммуномодулирующего препарата «мегломина акридонат» у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом, приводит к достоверному увеличению количества CD45+, CD3+, CD4+, CD20+ лимфоцитов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки

($p < 0,05$), к нормализации количества CD8+ лимфоцитов и к повышению уровня антител класса IgG к вирусам герпеса 1-го и 2-го типов ($p = 0,05$). После проведенной терапии выявлено снижение общей частоты обнаружения изучаемых вирусов ($p = 0,02$ по сравнению с исходной частотой), отмечается снижение степени как суммарной экспрессии вирусных антигенов: с 4,0 (0-8,5) до лечения, и 0,0 (0-1,0) после лечения ($p = 0,0009$), так и достоверное снижение степени экспрессии антигенов вируса простого герпеса 1 типа, вируса простого герпеса 2 типа, вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека по отдельности ($p < 0,05$). В результате этого происходит снижение выраженности ($p > 0,05$) и активности воспалительного процесса в слизистых ($p < 0,05$) и уменьшение клинических проявлений заболевания. Патогенетическая роль герпес-вирусных инфекций в развитии и поддержании хронического воспаления в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у детей подтверждается также тем, что динамика выраженности воспалительного процесса достоверно положительно коррелирует с динамикой экспрессии антигенов вируса простого герпеса 1 типа ($R = 0,75$; $p = 0,0001$), вируса Эпштейна-Барр ($R = 0,63$; $p = 0,002$) и вируса простого герпеса 2 типа ($R = 0,48$; $p = 0,03$), а динамика активности воспаления статистически значимо связана с динамикой экспрессии вируса простого герпеса 1 типа ($R = 0,50$; $p = 0,02$) и вируса простого герпеса 2 типа ($R = 0,43$; $p = 0,05$) [3, 6, 13].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При обнаружении в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки признаков герпетической инфекции и/или суммарной морфологической характеристики воспаления >5 баллов необходимо проведение иммуногистохимического исследования биоптатов на предмет инфицирования вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейна-Барр, а также определение инфекции *Helicobacter pylori*. Использование метода определения вируса простого герпеса 1-го типа, вируса простого герпеса 2-го типа, вируса Эпштейна-Барр в слизистых приводит к улучшению качества диагностики хронического гастродуоденита у детей и позволяет повысить эффективность лечения [1, 2, 5, 14].

2. Применение иммуномодулирующего препарата «мегломина акридонат» в таблетках в возрастных дозировках по схеме (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 день) с повторением курса через 2 недели в составе комплексной терапии хронического гастродуоденита у детей приводит к увеличению Т- и В-лимфоцитов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует снижению частоты обнаружения изучаемых вирусов. В результате этого происходит снижение активности воспалительного процесса в слизистых и редукция клинических проявлений заболевания [3, 6, 13].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК РФ

1. Ермак, С. Ю. Герпетическая инфекция у детей с хронической патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий, О. Е. Кузнецов // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 34-36.

2. Ермак, С. Ю. Морфологические проявления вирусного инфицирования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий // Медицинская панорама. – 2013. – № 8. – С. 39-43.

3. Ермак, С. Ю. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий, М. Г. Романцов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Том 76, № 10. – С. 42-46.

4. Зубрицкий, М. Г. Вирусное инфицирование слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим гастродуоденитом / М. Г. Зубрицкий, С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, Д. С. Кривецкий // Медицинские новости. – 2014. – № 2. – С. 77-80.

5. Ермак, С. Ю. Иммунологические особенности хронических гастродуоденитов у детей в зависимости от этиологического фактора / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий, Т. Э. Янулевич // Медицинские новости. – 2014. – № 11. – С. 76-81.

6. Ермак, С. Ю. Применение препарата циклоферон в терапии хронических гастродуоденитов у детей / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий, О. Н. Бородавко // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Том 59, № 7-8. – С. 10-14.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

7. Ермак, С. Ю. Инфицированность слизистой желудка и 12-перстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий, О. Е. Кузнецов // Факультетская терапия: вчера, сегодня, завтра: II Гродненские гастроэнтерологические чтения: материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры факультетской терапии УО «ГрГМУ», 6 октября 2011 г. / отв. ред. В. И. Шишко. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 160-161.

8. Ермак, С. Ю. Выраженность воспалительного процесса как маркёр вирусного инфицирования у детей с хроническими гастродуоденитами / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий // Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации: материалы областной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Городской клинической больницы № 1 г. Гродно (30 ноября 2012 г.) / Л. А. Пирогова (отв. ред.), Е. Л. Енджиевский. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 129-131.

9. Ермак, С. Ю. Вирусы семейства herpesviridae и parovaviridae в слизистых оболочках детей с хроническим гастродуоденитом / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий // Актуальные проблемы медицины: материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию УО «ГрГМУ» 3-4 октября 2013 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 1. – С. 231-234.

10. Ермак, С. Ю. Клинико-морфологические особенности хронических вирус-ассоциированных гастродуоденитов у детей / С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий, В. В. Ермак // Современные достижения молодых учёных в медицине: материалы Республиканской научно-практической конференции, 20 ноября 2014 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 65-68.

Тезисы докладов

11. Yarmak, S. Bakteryjno-wirusowe zakażenie górnych odcinków układu pokarmowego u dzieci / S. Yarmak, S. Liyalikau: XV Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, 4-6 października 2012 r., Kraków // Gastroenterologia Polska. – 2012. – supl. 1 – T. 19. – S. 21.

12. Yarmak, S. Zakażenie Helicobacter pylori i wirusami opryszczki górnych odcinków układu pokarmowego u dzieci / S. Yarmak, S. Liyalikau, M. Zubrytski: XXXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, 20-22 czerwca 2013 r., Kraków // Przegląd Pediatryczny. – 2013. – supl. 1 – T. 43. – S. 60.

13. Ермак, С. Ю. Применение иммуномодулирующего препарата циклоферон у детей с хроническим гастродуоденитом / С. Ю. Ермак // Материалы конференции студентов и молодых учёных, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, 17-18 апреля 2014 г. / Ред. кол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Воробьев, В. В. Зинчук [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 165-166.

Инструкция по применению

14. Метод определения показаний для проведения противовирусной терапии у детей с хроническим вирус-ассоциированным гастродуоденитом: инструкция по применению № 008-0114: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 11.07.2014 / сост. С. Ю. Ермак, С. А. Ляликов, М. Г. Зубрицкий. – Гродно, 2014. – 8 с.

Репозиторий БГМУ

РЭЗІЮМЭ

Ярмак Сяргей Юр'евіч

Імуналагічныя і марфалагічныя крытэрыі дыягностыкі і схемы карэкцыі хранічных вірус-асацыіраваных гастродуадэнитаў у дзяцей

Ключавыя словы: хранічны гастродуадэнит, вірусы, імунітэт, лячэнне, дзеці.

Мэта даследавання: вызначыць ўклад інфіцыраванасці слізістай абалонкі страўніка і дванаццаціперснай кішкі вірусамі сямейства Herpesviridae і Paroviridae ў патогенэз хранічнага гастродуадэнита ў дзяцей, распрацаваць алгарытм дыягностыкі і спосаб лячэння вірус-асацыіраваных гастродуадэнитаў.

Метады даследавання: клінічныя, гісталагічныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. Атрыманы новыя дадзеныя аб вірусным інфікаванні слізістых абалонак гастродуадэнальнай вобласці ў дзяцей з хранічным гастродуадэнитам. Упершыню праведзена ацэнка чашчыні сустрэкаемасці вірусаў у слізістых абалонках у дзяцей, якія не маюць марфалагічных прыкмет хранічнага запалення. Паказана сувязь паміж характарам інфікавання слізістых абалонак, марфалагічнымі і імуналагічнымі зменамі ў слізістых у дзяцей, якія пакутуюць ад хранічнага гастродуадэнита. Вызначаны дыягнастычныя крытэрыі вірус-асацыіраваных гастродуадэнитаў, распрацаваны паказанні для прымянення індуктара інтэрферону «меглюміна акрыдонацэтат» і ўсталявана яго эфектыўнасць пры лячэнні хранічных вірус-асацыіраваных гастродуадэнитаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці дыягностыкі і лячэння пацыентаў з хранічным гастродуадэнитам.

Вобласць ужывання: педыятрыя, гастрэнтэралогія, імуналогія.

РЕЗЮМЕ

Ермак Сергей Юрьевич

Иммунологические и морфологические критерии диагностики и схемы коррекции хронических вирус-ассоциированных гастродуоденитов у детей

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, вирусы, иммунитет, лечение, дети.

Цель работы: определить вклад инфицированности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки вирусами семейства Herpesviridae и Parvoviridae в патогенез хронического гастродуоденита у детей, разработать алгоритм диагностики и способ лечения вирус-ассоциированных гастродуоденитов.

Методы исследования: клинические, гистологические, иммунологические, статистические.

Результаты исследования и их новизна. Получены новые данные о вирусном инфицировании слизистых оболочек гастродуоденальной области у детей с хроническим гастродуоденитом. Впервые проведена оценка частоты встречаемости вирусов в слизистых оболочках у детей, не имеющих морфологических признаков хронического воспаления. Показана связь между характером инфицирования слизистых оболочек, морфологическими и иммунологическими изменениями в слизистых у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом. Определены диагностические критерии вирус-ассоциированных гастродуоденитов, разработаны показания для применения индуктора интерферона «мегломина акридонат» и установлена его эффективность при лечении хронических вирус-ассоциированных гастродуоденитов.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с хроническим гастродуоденитом.

Область применения: педиатрия, гастроэнтерология, иммунология.

SUMMARY

Yarmak Siargey

Immunological and morphological criteria for the diagnosis and ways of correction of chronic virus-associated gastroduodenitis at children

Keywords: the chronic gastroduodenitis, viruses, immunity, treatment, children.

Work purpose: to determine a contribution of contamination of a mucous membrane of a stomach and duodenum by viruses of Herpesviridae and Papovaviridae family in pathogenesis of a chronic gastroduodenitis at children, to develop algorithm of diagnostics and a way of treatment a virus-associated gastroduodenitis.

Research methods: clinical, histological, immunological, statistic.

Results of research and innovation. New data on virus infection of mucous membranes of gastroduodenal area at children with a chronic gastroduodenitis are obtained. The assessment of frequency of viruses` occurrence in mucous membranes of children of not having morphological features of a chronic inflammation is for the first time carried out. Communication between character of infection of mucous membranes, morphological and immunological changes in the mucous of children suffering from a chronic gastroduodenitis is shown. Diagnostic criteria of virus-associated gastroduodenitis are defined, developed indications for use of the inductor of interferon “meglumine acridonacetate” and its efficiency at treatment of chronic virus-associated gastroduodenitis is established.

Recommendations for use: the received results can be used for increase of efficiency of diagnostics and treatment of patients with a chronic gastroduodenitis.

Area of application: pediatrics, gastroenterology, immunology.

Научное издание

ЕРМАК Сергей Юрьевич

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СХЕМЫ КОРРЕКЦИИ
ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ
ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 28.04.2015.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. **1,40**. Уч.-изд. **1,20** л. Тираж **80** экз. Заказ **51**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.