

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.
ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи

Кошурникова Анастасия Сергеевна

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДКА У
ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент Бокова Т.А.

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
Терещенко С.Г.

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Определение, эпидемиология, факторы риска ожирения.....	11
1.2 Взаимосвязь ожирения с заболеваниями органов пищеварения	13
1.3 Теория инфекционного генеза ожирения.....	15
1.4 Желудочно-кишечный тракт как эндокринный орган	16
1.5 Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта и его роль в развитии ожирения.....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Объект и основные методы исследования	28
2.2 Статистические методы.....	37
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ.....	39
ГЛАВА 4. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ.....	51
4.1 Эндоскопическая характеристика воспалительных и моторно-эвакуаторных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.....	51
4.2 Морфологические особенности слизистой оболочки желудка.....	61
ГЛАВА 5. МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ	72
5.1 Степень обсемененности <i>H. pylori</i> и ее взаимосвязь с морфофункциональным состоянием желудка	72
5.2 Характеристика микробиоты слизистой оболочки желудка полученной путем аппликации с использованием диагностического зонда и выполнения биопсии	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) число людей, страдающих ожирением, во всем мире увеличивается с каждым годом. Распространенность избыточной массы тела или ожирения в детском возрасте увеличилась с 1% в 1975 г. до 6% в 2016 г., совокупная численность детей с ожирением в возрасте 5-19 лет выросла в 10 раз (ВОЗ, 2017) [100, 227]. Ожирение становится причиной серьезных заболеваний, которые начинают проявляться уже в детском возрасте – сахарный диабет (СД) 2 типа, гипертоническая болезнь (ГБ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), желчнокаменная болезнь (ЖКБ). [19, 95, 119]. Повышение внутрибрюшного давления, обусловленное абдоминальным ожирением, может способствовать ретроградному забросу желудочного сока, желчи и панкреатического секрета, приводящее к развитию и прогрессированию хронических воспалительных изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВО ЖКТ) [4]. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные проблеме ожирения у детей, на сегодняшний день нет однозначного ответа на характер взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и функционального состояния ВО ЖКТ. Литературные данные противоречивы и не позволяют в полной мере оценить ее причинно-следственный характер. Есть данные о тенденции к увеличению заболеваний ВО ЖКТ у детей с алиментарным ожирением [67]. Ряд исследований свидетельствует о том, что ожирение является важным предрасполагающим фактором в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [43,105].

В то же время имеются данные об отсутствии связи между частотой диагностики рефлюкс-эзофагита и функциональных расстройств в виде гастроэзофагеального (ГЭР) и дуодено-гастрального (ДГР) рефлюксов и массой тела ребенка [125, 184]. Представлены единичные работы, посвященные изучению морфологических особенностей слизистой оболочки (СО) пищевода у детей с избыточной массой тела, указывающие на наличие дистрофических и

дисрегенераторных изменений эпителия в сочетании с повышенным содержанием внутриэпителиальных лимфоцитов [39, 184], а также моторно-эвакуаторных нарушений [24]. Другие авторы отмечают отсутствие связи между клинической картиной ожирения, эндоскопическими и гистологическими изменениями СО ВО ЖКТ [42, 117].

Аналогичная ситуация и в изучении микробиоценоза пищеварительного тракта при ожирении. В доступной литературе представлены немногочисленные работы, посвященные изучению состояния микробиоты кишечника и ее роли в развитии обменных нарушений у взрослых пациентов. [29, 37, 151, 159, 220] и единичные работы по данной проблеме у детей [17, 32, 46, 112]. Особенности качественного и количественного состава микрофлоры желудка у детей с ожирением до настоящего времени противоречивы и до конца не изучены.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению роли *H. pylori* в развитии гормонально-метаболических нарушений [157, 190, 228].

Рядом авторов высказывается гипотеза, согласно которой длительное персистирование *H. pylori* в организме выступает в роли триггера, запускающего каскад патологических реакций, стимулирующих воспалительные и пролиферативные изменения в стенках сосудов, вызывающих эндотелиальную микроваскулярную дисфункцию и усугубляющих метаболические нарушения [125, 192], другие – отмечают неблагоприятные последствия эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции, проявляющиеся повышением уровня липидов в крови, нарушением выработки грелина слизистой желудка, что оказывает неблагоприятное влияние на энергетический обмен [102, 149].

Таким образом, представляется актуальным изучение морфофункционального состояния ВО ЖКТ и состава микрофлоры желудка у детей с ожирением. Это позволит разработать алгоритмы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска формирования и прогрессирования ожирения и тесно ассоциированных с ним болезней сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, сахарного диабета 2

типа и злокачественных новообразований, являющихся факторами ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Цель работы – оптимизировать дифференциально-диагностическую тактику при поражении желудочно-кишечного тракта у детей с ожирением, на основе изучения структуры поражения, эндоскопически-морфологических сопоставлений состояния слизистой оболочки желудка и определения состава микробиоты желудка.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и особенности клинической симптоматики у детей с ожирением в зависимости от степени избытка массы тела, длительности заболевания, возраста и пола.
2. Провести эндоскопически-морфологическое сопоставление состояния слизистой оболочки желудка у детей с ожирением и нормальной массой тела.
3. Разработать устройство для эндоскопического забора внутрипросветного пристеночного содержимого желудка с целью изучения его микробиоценоза у детей с ожирением.
4. Оценить зависимость степени обсемененности *H. pylori* у детей с ожирением от степени избытка массы тела, длительности заболевания, возраста и пола.
5. Определить качественный состав микрофлоры желудка у детей с ожирением и провести сравнительный анализ результатов посева, полученных различными методами забора биологического материала (аппликация и биоптат).

Научная новизна исследования. Проведено комплексное исследование морфофункционального состояния ВО ЖКТ у детей с ожирением и установлены эндоскопические и морфологические критерии поражений. Доказано, что моторно-эвакуаторные нарушения ВО ЖКТ у детей с ожирением регистрируются в 1,5 раза чаще и проявляются преимущественно в виде недостаточности кардии и ДГР. Показано, что с увеличением степени ожирения количество различных видов рефлюксов увеличивается. В эндоскопической картине преобладают

изолированные поражения желудка и 12 п кишки. Морфологические признаки хронического гастрита у детей с ожирением характеризуются более высокой частотой регистрации низкой степени активности, тогда как у детей с нормальной массой тела – высокой. Установлено, что степень активности воспалительного процесса не зависит от степени ожирения и длительности заболевания.

В педиатрии оценен микробный пейзаж желудка у детей с ожирением, изучена степень обсемененности *H. pylori* у детей в зависимости от степени ожирения, возраста и пола. Установлено, что хеликобактериоз у детей с ожирением выявляется в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела, при этом чаще регистрируется невысокая (1 степень) обсемененности *H. pylori* и значительно реже – высокая (3 степень). С увеличением степени ожирения частота обсемененности СО антрального отдела желудка *Hp* увеличивается – с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения.

При исследовании пристеночной микрофлоры желудка у детей с ожирением определен дисбиоз мукозной флоры, установлено преобладание удельного веса условно-патогенных микроорганизмов и снижение индигенной микрофлоры. Показано преимущество способа аппликации при заборе биологического материала.

Практическая значимость исследования. Разработаны и внедрены устройство – эндоскопический зонд для забора и оценки пристеночного микробиологического спектра в желудке (патент РФ на изобретение №: 2578381) и способ взятия биологического материала (патент РФ на изобретение №: 2647782), позволяющие более удобным и менее травматичным способом производить забор биологического материала из органов ЖКТ с целью определения качественного и количественного состава микрофлоры, для оценки дисбиотических нарушений с последующей их коррекцией.

Усовершенствован алгоритм комплексного диагностического обследования детей с ожирением с использованием новых эндоскопических методик.

Полученные в работе фактические данные позволят врачам оптимизировать тактику диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в группе

детей с ожирением и определить критерии дифференцированной фармакотерапии с учетом заболеваний верхних отделов ЖКТ.

Внедрения результатов исследования. Основные научные положения и выводы, а также разработанные диагностические и лечебно-профилактические программы, а также разработанное устройство внедрены в практику педиатрического и эндоскопического отделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой. Материалы диссертации включены в учебный процесс на сертификационных циклах обучения врачей-педиатров и врачей общей практики ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и использованы для составления учебных пособий.

Личный вклад автора. Лично автором проводилась видео эзофагогастродуоденоскопия у детей, с забором биоптатов и биологического материала из желудка для патоморфологического и микробиологического исследования, проведение статистического анализа, оценка полученных результатов, оформление диссертации и ее апробация. Разработан эндоскопический зонд и способ забора биологического материала из полого органа для микробиологического исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных данных обеспечивается репрезентативным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Материалы диссертации представлены и обсуждены на научно-практических конференциях Российского уровня, а также на конференциях с международным участием: 21 «Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе» (12–14 окт., 2015г., г. Москва), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Желудок 2016. Метаболическая организация функций желудка». (2016г., г. Москва), 18-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2016», (2016г., г. Санкт-Петербург), 22 «Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе», (3-5 окт., 2016г, Москва), IV Московском съезде педиатров (октябрь 2018г, Москва), 19-й международной конференции «Высокие технологии в

эндоскопии пищеварительной системы Yaroslavl Endoscopy Symposium – YES 2019» (июнь 2019г. г. Ярославль), научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», ноябрь 2019г. (г. Москва).

Результаты работы доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции сотрудников педиатрического и эндоскопического отделений, кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 16 января 2020г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №1 «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», п. №4 «обмен веществ у детей; микронутриентная недостаточность», п. №6 «внутренние болезни у детей».

Диссертационная работа проводилась в рамках научного направления: «Разработка, совершенствование методов профилактики, диагностики и оптимизации лечения различных заболеваний у детей. Патогенетические обоснования использования современных лекарственных препаратов, медицинских технологий в педиатрии № 01.2.007.04279 от 03.05.2007 г.». Аналогичных работ в отечественной и доступной зарубежной литературе не представлено. Все пациенты, включенные в данное исследование, в других исследованиях не участвовали.

Патентная и интеллектуальная чистота. Задачи диссертационной работы предполагали создание объектов на уровне изобретения, например, эндоскопического устройства для забора пристеночного содержимого желудка. Согласно Гражданскому кодексу Российской Федерации часть IV, глава 72, статья 1349, 1350 данная тема соответствует условиям патентоспособности изобретения.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, получено 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 19 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 230 источников, в том числе 91 отечественных и 139 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, эпидемиология, факторы риска ожирения

Ожирение – это хроническое мультифакторное, гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [36]. Клинические и эпидемиологические исследования во всем мире за последние 30 лет подтверждают рост частоты данного заболевания среди взрослых и детей [25, 78, 50, 72, 75, 194, 178, 163]. Распространенность ожирения в Соединенных Штатах Америки (США) среди детей в возрасте 6-11 лет в 1976–1980 гг. составляла – 7%, от 12 до 19 лет – 5%, в 1990-2000 в обеих возрастных группах распространенность ожирения уже превысила 15%, к 2017 году распространенность детского ожирения превысила 25% [209]. В Европейском регионе в 2017 году около 31,8% детей имеют избыточную массу тела и треть из них страдают ожирением [135]. В 2016 г. среди российских подростков в возрасте 12–17 лет избыточную массу тела имели 11,6% человек, из них ожирением страдали 2,3%; распространенность ожирения у мальчиков подросткового возраста составила 2,5 %, у девочек 1,6% соответственно [35]. Быстрые темпы распространения этого заболевания в детской популяции большинства развитых стран связаны с увеличением доступности высококалорийных продуктов питания, снижением физической активности, недостаточный уровень образованности и информированности населения о принципах здорового образа жизни [67].

В качестве основных факторов риска развития ожирения у детей младшего возраста рассматривают осложненное течение беременности и родов (гестоз, внутриутробная гипоксия плода, родовые травмы, рождение путем кесарева сечения и т.д.), возраст родителей (старше 30 лет) [62, 170], особенности питания матери во время беременности, крупный вес при рождении и дефицит массы тела

в раннем возрасте, нерациональное вскармливание, особенно в первые годы жизни ребенка [22], а также продолжительность грудного вскармливания [191].

По данным ряда исследований избыточная масса тела начинает регистрироваться у детей уже с 12-24-месячного возраста [11, 132]. В более старшем возрасте одним из ведущих факторов риска становится чрезмерное увлечение такими достижениями человечества, как телевизор, компьютер, игровые приставки, социальные сети и т.п. В данной ситуации у подростков не остается времени, а часто и желания, на занятия спортом, необходимых для нормального роста и развития. Кроме того, продукты с высоким содержанием жира и легкоусвояемых углеводов, которые предпочитают подростки, относятся к категории самых недорогостоящих. В связи с этим развивается энергетическая несбалансированность между поступающими в организм и затрачиваемыми калориями, т.е. нарушение баланса между получаемой и расходуемой энергией [27]. Особое значение имеет наследственный фактор в формировании прогрессирующих форм ожирения у детей: отягощенная наследственность по ожирению чаще преобладает в семьях тучных детей [73, 180].

Большое внимание в последние годы уделяется изучению генетических факторов, влияющих на избыточное отложение жира в организме. К генам, участвующих в развитии ожирения, относят ген рецептора к лептину, β_2 и β_3 – адренорецепторов, PPAR- γ , Fat-ген [197, 208]. По данным исследования Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) каждая из аллелей генов способствует увеличению индекса массы тела (ИМТ) на 0,17 кг/м² [108, 206].

Об актуальности проблемы детского ожирения во всем мире может свидетельствовать тот факт, что в мае 2014 г. ВОЗ создана комиссия с целью контроля и профилактики роста заболеваемости среди детей во всем мире, а в январе 2016 г представлен окончательный доклад комиссии и даны рекомендации по борьбе с условиями, способствующими ожирению, а также о критических периодах жизни, на которых следует акцентировать внимание [126].

1.2 Взаимосвязь ожирения с заболеваниями органов пищеварения

Доказано, что ожирение тесно взаимосвязано с функциональным состоянием органов ЖКТ [3, 171, 187, 211]. Научные исследования свидетельствуют, что основной причиной болей в животе и диареи у людей с избытком массы тела и ожирением является изменение висцеральной чувствительности и двигательной функции ЖКТ [57, 201]. Согласно экспериментальным данным выявлена взаимосвязь между ИМТ и скоростью кишечного транзита [110, 166]. Доказано, что чрезмерное употребление высококалорийной и жирной пищи становится причиной нарушения моторики кишечника и как следствие развитию осмотической диареи [40]. В ряде исследований показано, что у больных с ожирением, чаще чем у людей с нормальной массой тела, регистрируются запоры [70, 97, 215]. В зарубежном исследовании получены данные о том, что наличие ожирения в возрасте 5–10 лет и высокий рост у лиц женского пола коррелируют с риском развития колоректального рака, причем независимо от веса во взрослом состоянии [92]. Указывается также на взаимосвязь ожирения и воспалительных заболеваний кишечника – болезни Крона и язвенного колита у детей и взрослых [99, 110, 111].

Отмечается взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обменов и нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка [15]. На фоне повышенного аппетита под действием различных экзогенных и эндогенных причин (психоэмоциональное состояние ребенка, режим и характер питания в семье и т.д.) формируются нарушения пищевого поведения: быстрое поглощение пищи в больших объемах, употребление пищи с высоким содержанием жиров и углеводов, что, в свою очередь, способствует прогрессированию ожирения [50, 194].

По данным ряда исследований, ожирение является важным предрасполагающим фактором в развитии ГЭРБ [13, 188]. Механизм развития ГЭРБ на фоне ожирения включает в себя нарушение моторики пищевода,

нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера, формирование диафрагмальной грыжи, повышение внутрижелудочного давления [127].

По мнению Бородиной Г.В. с соавт. [23] дети с ожирением, особенно при наличии абдоминального его компонента, требуют особой настороженности в плане возможного наличия у них ГЭРБ. Однако, в литературе представлены данные об отсутствии связи между частотой диагностики рефлюкс-эзофagита и функциональных расстройств в виде гастро-эзофагеального и дуодено-гастрального рефлюксов с массой тела ребенка [115, 125].

Морфологическая картина СО ЖКТ при ожирении имеет свои особенности, однако данные отражены в немногочисленных исследованиях и, в основном, у взрослых [218]. По данным Бондаренко Е.Ю. у больных ГЭРБ на фоне абдоминального ожирения в биоптатах СО пищевода выявлено отсутствие расширения межклеточных пространств, утолщение базального слоя многослойного плоского эпителия, выраженная элонгация сосудистых сосочков, диффузная инфильтрация подслизистой основы [22]. В другом исследовании, у взрослых пациентов с ожирением в дистальной части пищевода выявлены достоверные изменения в виде метаплазии СО, в связи с выраженной недостаточностью пищеводного сфинктера [121]. При обследовании больных с избыточной массой тела, сопровождающейся хроническим панкреатитом и эрозивно-язвенными поражениями желудка, выявлен хронический гастрит пилорического отдела желудка с умеренной или слабой гиперплазией покровно-ямочного эпителия, разной степенью выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации, а также атрофия желез различной степени. [28]. У детей с ожирением по морфологическим данным в СО нижней трети пищевода преобладают признаки дисрегенерации над признаками воспаления, а также повышение количества Т – лимфоцитов в эпителиальном слое дистального отдела пищевода [38]. В отечественной литературе приведены данные, подтверждающие взаимосвязь воспалительных и атрофических изменений СО двенадцатиперстной кишки (ДПК) с увеличением коэффициента атерогенности у детей с ожирением [63].

1.3 Теория инфекционного генеза ожирения

Существует мнение об инфекционной природе ожирения [136, 142]. Впервые М. Lyons [168] описал вирусную этиологию ожирения при исследовании мышей-альбиносов инфицированных Canine distemper virus, в результате чего поражался гипоталамус. В 2006 году А. Sbarbati при обследовании группы детей с ожирением определил и доказал характер воспалительных изменений в жировой ткани в виде повреждения и образования фиброза [200]. Есть данные, что под воздействием аденовирусов происходит поражение адипоцитов и, как следствие, нарушение дифференциации преадипоцитов в зрелые [96], а также нарушение метаболизма лептина в виде снижения его секреции [223]. Бактериальная природа ожирения была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях у жителей Ирана, Швеции, Эстонии и Исландии, страдающих ожирением с метаболическим синдромом (МС), где было выявлено повышение IgG к *Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus type 1 [174, 209]. По данным Бондаренко В.М. различные компоненты микробной клетки анаэробов способны индуцировать повышенный синтез холестерина в различных клетках организма человека, и, в частности, в гепатоцитах. Установлено, что на поверхности грамотрицательных бактерий непрерывно вырабатывается особый гликопротеид – эндотоксин. Его избыточное поступление в кровь вызывает повышение синтеза эндогенного холестерина в печени, в результате чего развивается так называемая эндотоксин-опосредованная гиперхолестеринемия. Кроме того, под влиянием эндотоксина уменьшается содержание естественных ингибиторов абсорбции холестерина [20, 91]. Бактериальные экзотоксины, поступающие в систему воротной вены в значительных количествах, являются пусковым механизмом для опосредованной TNF- α воспалительной реакции в печени – органе, непосредственно участвующем в регуляции углеводного и липидного обменов.

1.4 Желудочно-кишечный тракт как эндокринный орган

За последнее десятилетие многие исследования подтверждают, что жировая ткань является метаболически активным органом и продуцирует множество гормоноподобных веществ и цитокинов [14, 154, 183]. Впервые упоминание о роли и участии клеток ЖКТ в регулировании эндокринных механизмов произошло в 1870 г. немецким физиологом Р. Гейденгайном, он описал в СО желудка клетки, которые изолированно окрашивались солями хлора [90]. Эти клетки, впоследствии называли: энтерохромофинные клетки Кульчитского, Николоса, аргирофильные, световые, базальнозернистые, желтые и т.д. Так появилась научная концепция – диффузная эндокринная система (ДЭС), которую впервые точно охарактеризовал F. Feyrter в 1938г. «эпителиальные ткани слизистых оболочек желудочно – кишечного канала, воздухоносных путей, легких и других полых органов, контактирующих с внешней средой, в своем составе содержат диффузно расположенные клетки, выделяющие гормоны, которые оказывают как местные (паракринные), так и отдаленные влияния на различные структуры организма» [90]. В 1997 г. проведенные исследования зарубежных ученых подтверждают концепцию ДЭС, обнаружив эндокринные клетки на эпителии легких [138]. Установлено, что процессы пищеварения и пищевого поведения сопровождаются гуморальным продуктивным ответом, в которых принимает участие более 20 гормонов и гормоноподобных веществ, некоторые из них синтезируются эндокринными клетками СО желудка и ДПК: в К-клетках секретируется глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), в L-клетках – глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), в X/A-подобных клетках слизистой желудка (преимущественно антрального отдела) – грелин [53, 118, 173]. В последние годы особое внимание уделяется роли грелина в развитии ожирения. Так, доказано, что данный гормон стимулирует моторику ЖКТ, ускоряет опорожнение желудка, чем способствует стимуляции аппетита, повышению количества съеденной пищи и уменьшению интервала между ее приемами, и как следствие – прибавку массы тела за счет избыточного отложения

жира [199]. В экспериментальном исследовании американских ученых показана взаимосвязь между ИМТ и уровнем грелина, а также пептидами и ферментом О-ацилтрансферазой [210]. Изучение влияния гормонов СО ЖКТ на деятельность пищеварительной системы, особенно при наличии провоцирующих факторов риска, приводящих к ожирению, важно для более углубленного понимания патогенеза развития этого заболевания, а также для оптимизации профилактики и лечения взрослых и детей с ожирением.

1.5 Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта и его роль в развитии ожирения

Еще совсем недавние представления клинической микробиологии, когда пытались разделить мир микробов на патогенные, симбионты и комменсалы, а сами бактерии воспринимались как нечто малозначимое для здорового организма, уходят в прошлое. Изучение микрофлоры начинается с 1681 г., когда А. Левенгук обнаружил бактерии в фекалиях человека и выдвинул гипотезу о совместном существовании различных видов бактерий в ЖКТ [155], а основоположником учения о симбионтной микрофлоре и ее влиянии на организм человека является лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников, который в 1888 г. высказал предположение, что причиной возникновения многих болезней является действие на клетки и ткани макроорганизма разнообразных токсинов и метаболитов, продуцируемых бактериями, обитающими в пищеварительном тракте [59, 177]. Существенный вклад в изучение микробиологии человека внес немецкий ученый А. Ниссле, который в 1916 г. ввел термин «дисбактериоз» [77]. В 70-е годы XX в. А.М. Уголев определил дисбактериоз как изменение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, стресса, тяжелых заболеваний и др. [221].

По отношению к организму человека микробиологическая составляющая часть общей биоты («макробиоты») – это бактерии, грибы, простейшие и вирусы из различных таксонов, находящиеся на наружных и внутренних покровах организма хозяина, которые в норме и при патологии сосуществуют с ним, участвуют почти во всех процессах метаболизма, синтезируют витамины, усиливают катаболизм холестерина до желчных кислот, защищают от патогенных микроорганизмов, влияют на работу иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем и даже центральной нервной системы [106, 124, 146, 156, 217, 219, 226]. Термин «микробиота» был впервые предложен в 2001 году Дж. Ледербергом, который использовал его для обозначения «экологического сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые буквально заполняют наше пространство тела» [221].

С начала XXI века началось активное изучение бактериальной микрофлоры с использованием высокотехнологичных молекулярных методов. В 2008 г. Национальным центром здоровья США был запущен проект «Микробиом человека» Human Microbiome Project (HMP). Благодаря этому проекту было описано более 1000 новых бактериальных геномов [49]. Расшифровкой генома бактерий, населяющих ЖКТ, занимается и Европейский консорциум «Метагеномика кишечного тракта человека» (MetaHIT – *Metagenomics of the Human Intestinal Tract*). Благодаря этому проекту расшифровано около 3 млн генов, что примерно в 150 раз больше набора генов человека [144].

Как показал проект «Микробиом человека» (HMP – *Human Microbiome Project*), ставивший своей целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека, все люди практически идентичны в своем генетическом составе, а небольшие различия в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) приводят к огромному фенотипическому разнообразию населения в целом. Согласно данным Национального центра здоровья США из всех клеток, входящих в состав человеческого организма, только 10% являются собственно человеческими, остальные 90% принадлежат бактериям, колонизирующим различные биотопы человека [49, 162].

В последние годы большой интерес исследователей вызывает изучение качественного и количественного состава микрофлоры различных биотопов человеческого организма и их роли в развитии обменных нарушений. Согласно экспериментальным данным, процессы синтеза, рециркуляции и метаболизма стероидных гормонов, липидов, желчных кислот протекают с обязательным участием микрофлоры ЖКТ [18, 71, 164]. Бактерии, колонизирующие кишечник, в значительных количествах синтезируют биологически-активные соединения (короткоцепочечные жирные кислоты, витамины, гормоны, токсины, антибиотики и др.) и наряду с ферментными системами печени (именно в печени протекают реакции детоксикации), микроорганизмы, колонизирующие кишечник, имеют приоритетное значение в процессах детоксикации поступающих из вне и синтезируемых в самом организме субстратов и метаболитов, в обеспечении антимуtagenной защиты организма [179, 229]. При непосредственном влиянии нормальной микрофлоры происходит созревание иммунной системы, формируется неспецифическая резистентность организма человека. Микроорганизмы вмешиваются в холестериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток человека, синтезирующие эндогенный холестерин [153, 130]. Под воздействием бифидобактерий, бактероидов, лактобацилл осуществляется метаболизм холестерина с образованием копростанона, копростанола, холестенона [98].

Установлена повышенная экспрессия ведущих компонентов врожденного иммунитета (Toll-подобных рецепторов (TLRs), таких как TLR4, взаимодействующих с грамотрицательной флорой, и TLR2, распознающих пептидогликан грамположительных бактерий, эти рецепторы имеются в мембране жировых клеток, причем при ожирении их число увеличивается [150]. TLRs активизируются насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, а также липополисахаридами, основным источником которых является микрофлора желудочно-кишечного тракта. Активация рецепторов ведет к синтезу в адипоцитах провоспалительных факторов (ИЛ-6, TNF- α , хемокинов), а также влияет на секрецию адипокинов (лептина, резистина, адипонектина) [55].

Выдвинута гипотеза об иницировании процесса атерогенеза различными инфекционными агентами и их биологически активными компонентами [196, 203]. Об общности атеросклероза и воспаления свидетельствуют единые гуморальные и клеточные реакции, вовлеченные в эти процессы. Так, в развитии атеросклероза как хронического воспалительного процесса задействована активация макрофагов, локализованных в интиме сосудов. Активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают эфиры холестерина и превращаются в перенасыщенные холестерином пенистые клетки, в дальнейшем процесс завершается образованием соединительнотканной капсулы и формированием фиброзной атеросклеротической бляшки [6]. Кроме того, в атеросклеротических бляшках обнаружены и другие компоненты клеток кишечной микрофлоры. Есть экспериментальные работы, доказывающие, что эндотоксин грамотрицательных бактерий вызывает повреждение эндотелия у лабораторных животных и индуцирует накопление липидов в макрофагах, что свидетельствует о роли эндотоксемии в развитии атеросклероза [172].

Поверхностный слой СО ЖКТ – это экосистема, сочетающая в себе эпителий, иммунные клетки и различные виды микроорганизмов. Микробиота состоит из главной (аутохтонной, индигенной, резидентной) микрофлоры (до 90%), добавочной (факультативной) (до 9,5%) и транзиторной (аллохтонной, остаточной) (не более 0,5%). При этом независимо от локализации отношение анаэробов к аэробам в норме составляет 10:1. [140]. В 2005 г. Р. Eckburg с соавт. показали, что пристеночная и просветная флора включает 395 филогенетических обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 (62%) являются абсолютно новыми. 80% из них (195 из 244) – это новые, ранее неизвестные таксономические группы, выявленные при молекулярно-генетическом исследовании, относящиеся к микроорганизмам, не растущим на питательных средах при выращивании, как в аэробных, так и в анаэробных условиях [123]. Большинство из новых групп микроорганизмов являются представителями двух крупных таксонов: *Firmicutes* и *Bacteroides*. Есть данные о том, что на развитие обменных нарушений оказывает непосредственное влияние соотношение

профиля бактерий *Firmicutes/Bacteroides*. Доказано, что у лиц с избыточным весом отмечается снижение численности популяции *Bacteroides* и увеличение популяции *Firmicutes* [116, 207].

Колонизация ЖКТ микробиотой начинается с рождения, при этом состав микробиоты новорожденного зависит от разнообразных факторов окружающей среды и питания. Особое значение придается состоянию здоровья матери, течению беременности и родов [137]. Установлено, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, имеется более высокая частота ожирения, что связано с задержкой колонизации бифидобактериями при этом способе родоразрешения [148]. Кроме того, показано, что при снижении уровня бифидобактерий в кишечнике у детей до года отмечается предрасположенность к ожирению в последующие годы жизни [109]. Исследованиями зарубежных ученых доказано, что дети, рожденные от матерей, страдающих ожирением, по сравнению с детьми, рожденными от матерей с нормальной массой тела, имеют достоверно значимые различия в составе микрофлоры кишечника, а именно повышение уровня *Parabacteroides* spp., *Oscillibacter* spp, *Bacteroidales* и снижение *Blautia* spp. и *Eubacterium* spp. [129, 205]. Основополагающим звеном в колонизации кишечника новорожденного ребенка является микробный состав грудного молока, которое является естественным синбиотиком пищи [168, 169]. Исследование его состава у здоровых женщин позволило обнаружить штаммы *L. gastricus* примерно в одной трети из 20 проб молока, а также *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *L. reuteri*, *Lactobacillus salivarius* и *лактобактерий vaginalis* заселяющих желудочно-кишечный тракт ребенка [94].

В немногочисленных исследованиях показано, что основной объем микробиоты желудка здорового человека представлен десятью родами: *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Gemella*, относящимся к пяти типам бактерий: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [30, 93, 195]. Кроме того, обнаружены штаммы лактобактерий, приспособившихся к существованию в резко кислой среде желудка: *Lactobacillus gastricus*,

Lactobacillus antri, *Lactobacillus kalixensis*, *Lactobacillus ultunensis* [139]. В недалеком прошлом считалось, что колонизация желудка происходит только при уровне $\text{pH} > 4$, т.к. выработка соляной кислоты является мощным антимикробным барьером [167]. Однако в 1984 г. Б. Маршалл и Д. Уоррен обнаружили грамотрицательные бактерии в слизистой оболочке желудка человека, за что в 2005 г. удостоены Нобелевской премии [48]. Следует отметить, что, по мнению многих ученых главным достижением научных исследований в области гастропатологии XX века явилось изучение *H.pylori* и его роли в патогенезе заболеваний ЖКТ [8, 47, 103]. При этом *H. pylori* рассматривается как часть микробиоты человека и в зависимости от конкретных условий может выступать как в качестве комменсала, так и патогена [68].

Принято считать, что Нр-инфекция ассоциирована с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и является фактором риска развития карциномы желудка [80], а эрадикационная терапия в раннем возрасте приводит к снижению активности воспаления слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и снижает риск развития рака желудка в дальнейшем [45, 113]. Однако существует мнение и об отрицательных последствиях эрадикации *H.pylori* для человека [152]. Есть данные о распространении грибковой микрофлоры из пищевода в желудок и кишечник после эрадикационной терапии, что связано со снижением кислотного барьера желудочного сока и отсутствием антагонизма к *H.pylori* [87], а также о сочетании кандидоза желудка с хеликобактериозом у детей, и, как следствие, утяжелении течения болезни [224]. Указывается на обратную корреляционную связь между риском развития пищевода Барретта и инфекцией *H. pylori* [224]. Существует мнение о влиянии *H.pylori* на моторику ЖКТ, за счет нарушения функции водителя ритма желудка, что может сопровождаться нарушением антро-дуоденальной координации с развитием дуоденогастрального рефлюкса [185].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению роли *H. pylori* в развитии гормонально-метаболических нарушений [101, 189]. Высказывается гипотеза, согласно которой длительное персистирование бактерии

в организме выступает в роли триггера, запускающего каскад патологических реакций, стимулирующих воспалительные и пролиферативные изменения в стенках сосудов, вызывающих эндотелиальную микроваскулярную дисфункцию и усугубляющих метаболические нарушения [174], а также обсуждается влияние хеликобактериоза на повышенную выработку гормонов желудка в частности грелина [145].

Учеными из Ирана было проведено популяционное исследование 1791 человек в возрасте 25 лет и старше, в результате которого при проведении множественного логистического регрессионного анализа установлено наличие достоверной связи между наличием ожирения и персистированием инфекции *H. pylori* как у мужчин, так и у женщин [216]. Аналогичное по дизайну исследование проведено у 985 (средний возраст 42 года, ИМТ 25,6 кг/м²) жителей Швеции, Эстонии и Исландии. В этом исследовании определяли антитела к *Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*, CMV, *Herpes simplex virus type 1*, *Toxoplasma gondii* и пр. Среди этих микроорганизмов лишь содержание в крови антител к *Chlamydia pneumoniae* и *H. pylori* коррелировало с ожирением [88]. Однако существует мнение, об обратной корреляции хеликобактериоза и ожирения, основанное на проведенном ретроспективном исследовании среди детей в США [213].

Неоднозначные данные получены при изучении *H. pylori* у больных сахарным диабетом 2 типа. Одни авторы установили, что инфицированность *H. pylori* у этих больных выше по сравнению с контрольной группой [79]. Другие исследователи не выявили достоверной связи между инфицированием слизистой оболочки желудка *H. pylori* и сахарным диабетом [150]. Представлены работы, свидетельствующие о том, что Hр-позитивные пациенты имеют значимо более высокий индекс инсулинорезистентности, чем Hр-негативные, а успешная эрадикация *H. pylori* достоверно снижает уровень тощакового инсулина, общего холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка [131, 157]. С другой стороны, австралийскими учеными установлено значительное увеличение массы тела пациентов после эрадикации [147, 225].

Некоторые ключевые положения консенсуса Маастрихт V: “№1. *H. Pylori* является инфекционным заболеванием независимо от клинических симптомов и осложнений. №9. *H. pylori* является основным этиологическим фактором рака желудка, который можно предотвратить ранней эрадикацией до появления метаплазии и атрофии. №10. Состав здоровой микробиоты желудка и то, каким образом *H. pylori* влияет на микробиоту, пока не определены» [51], указывают на важность изучаемой проблемы. Вопросы взаимодействия *H. pylori* с желудочной микробиотой и его участие в формировании биопленок остается открытым. В 2004 г Cole и соавт. провели исследование и обнаружили, что *H. pylori* обладает способностью формировать биопленки на стеклянных поверхностях [133].

На рубеже XXI в. сформировалось представление о микрофлоре человека как еще об одном органе, покрывающем в виде пленки кишечную стенку, другие слизистые оболочки человека, так называемую биопленку, сбалансированную по видовому составу микрофлоры и ее функциональному распределению. Проблема бактериальных биопленок, образуемых в органах желудочно-кишечного тракта широко обсуждается и полностью не изучена [64, 104]. Сообщества микроорганизмов, обитающих в фекалиях, просвете кишечника и пристеночном слое слизистой оболочки значительно различаются. Например, обилие *Bacteroides* spp. выше в фекальных/просветных образцах, чем в пристеночном слое слизистой оболочки [89]. Напротив, бактерии типа Firmicutes, в частности *Clostridium* spp. (кластер XIVa) больше встречаются в пристеночном слое слизи по сравнению с просветным содержимым [141]. На основании экспериментальных данных наиболее устойчивую биопленку в среде желудка способен образовать штамм *Helicobacter pylori* ТК 1402 [114]. Специальные исследования показали, что в пристеночном слое слизистой оболочки по-иному, в сравнении с чистыми культурами бактерий, происходят их многочисленные физиологические процессы, в том числе продукция метаболитов и биологически активных веществ [192]. В биопленке организуется так называемая генетическая система, характеризующаяся плазмидами – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для бактерий, колонизирующих пристеночный слой СО, определяющих их

трофические, энергетические и другие связи между собой и внешним миром [134]. Последнее получило специальное определение как социальное поведение (quorum sensing) микроорганизмов. Микрофлора пристеночного слоя более стабильна и физиологична. Этот защитный матрикс в сотни и даже тысячи раз снижает степень воздействия антибиотиков и антисептиков на микробиоту. По данным молекулярно-генетических исследований состав микрофлоры кишечника генетически связан внутри сообщества и специфичен на штаммовом уровне для индивидуума. Такая организация обеспечивает физиологическую и функциональную стабильность пристеночной бактериальной микрофлоры и, следовательно, является залогом ее конкурентного выживания в экологической нише. В организме человека специфическое преимущество такой организации заключается в обеспечении гомеостаза ЖКТ, функциональность которого во многом зависит от населяющих его микробов. Эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательного рассмотрения при выборе метода забора биологического материала при анализе состава микробиоты [158]. Причем желательно анализировать состав пристеночной микробиоты ЖКТ, а не микрофлоры фекалий. Именно в мукозном слое, облегающем слизистую оболочку ЖКТ, происходит усвоение пищевого химуса, поступающего из желудка, усвоение необходимых питательных веществ клетками эпителия кишечной стенки и дополнительная продукция микроорганизмами большого числа биологически активных веществ: ферментов, витаминов, антибиотиков, иммуностимуляторов, а также токсинов и метаболитов, вредных для человека [86].

Многочисленные исследования доказывают, что диета оказывает существенное влияние на характер микробиоты ЖКТ. Так, микрофлора тонкой кишки способна метаболизировать простые сахара, что отражает адаптацию микробиоты к доступности питательных веществ в тонком кишечнике [204]. Микробиота голодающих младенцев является незрелой и содержит большее количество энтеропатогенов, таких как *Enterobacteriaceae*. Младенцы из сельскохозяйственных регионов Африки, получающие в изобилии крахмал,

волокнистые и растительные полисахариды, имеют микробиоту, в которой преобладают актинобактерии (10,1%) и бактериотеты (57,7%). Напротив, у детей из Европы, чья диета богата сахаром, крахмалом и животным белком, численность этих групп снижается до 6,7% и 22,4%. Не так давно в экспериментах на гнотобиологических мышах было показано, что некоторые виды бактерий могут быть использованы для восстановления нарушений роста истощенных детей [214]. Кроме того, гликозилирование слизи и муцина играет ключевую роль в формировании микробиоты. Эрозия барьера слизистой слизи при дефиците пищевых волокон связана с переключением микробиоты ЖКТ на использование секретируемых муцинов в качестве источника питательных веществ [41]. Способность кишечных бактерий использовать диетические или муциновые гликаны обусловлена разнообразием гликозидных гидролаз (GH) и полисахаридных лиаз (PL). Некоторые виды из них действуют как универсальные ферменты, способные разрушать широкий спектр полисахаридов, в то время как другие имеют субстратную специфичность к определенным гликанам. Бактерии рода *Bacteroidetes* кодируют больше гликан-расщепляющих ферментов (137,1 генов GH и PL на геном), чем бактерии типа *Firmicutes*. (39,6 генов GH и PL на геном) [198]. Биохимическая и структурная характеристика обширного ферментативного аппарата разных микроорганизмов кишечника, таких как *Bacteroides thetaiotaomicron* или *Bacteroides ovatus*, показала, что распознавание и разрушение сложных углеводов, таких как ксилан, маннан, ксилоглюкан или крахмал, микробиотой кишечника человека является значительно более сложным процессом, чем предполагалось ранее [192]. Распределение желчных кислот в тонкой и толстой кишке может также влиять на динамику бактериального сообщества в кишечнике. Первичные желчные кислоты, такие как таурохолат, могут давать сигналы «самонаведения» кишечным бактериям и способствовать прорастанию спор, а также могут способствовать восстановлению микробиоты после дисбиоза, вызванного антибиотиками или токсинами, кроме того, снижение концентрации желчных кислот в кишечнике может играть важную роль в расширении провоспалительных микробных таксонов [175]. Эти данные

подчеркивают роль желчных кислот в формировании микробиоты ЖКТ, что особенно важно при наличии моторно-эвакуаторных нарушений кишечного, кишечного-желудочного и желудочно-пищеводного рефлюксов.

С учетом вышеизложенного, изучение состава микробиоты ВО ЖКТ и ее роли в патогенезе заболеваний обменного характера является актуальным, как с научной, так и с практической точки зрения. В связи с тем, что многие патологические состояния, включая ожирение, атеросклероз, стеатогепатит, желчнокаменная болезнь, стеатоз поджелудочной железы и др., имеют общие механизмы развития, при лечении необходимо учитывать не только клиническую характеристику и особенности патогенеза заболевания, но и возможные триггерные факторы, устранение которых будет способствовать более эффективному проведению лечебно-профилактических мероприятий. В настоящее время существует большой разрыв между научными исследованиями и их использованием в клинической практике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и основные методы исследования

Проспективное исследование проведено на базе педиатрического и эндоскопического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московского Областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), (руководитель педиатрического отделения – доктор мед. наук, профессор Урсова Н.И., руководитель эндоскопического отделения – доктор мед. наук Терещенко С.Г.) в период с 2014 по 2019 гг. Обследовано 164 ребенка в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст $12 \pm 0,7$ лет). Мальчиков – 100 (61%), девочек – 64 (39%). Основную группу (85 человек) составили дети с экзогенно-конституциональным ожирением ($\text{SDS IMT} \geq 2$): мальчиков – 52 (61%), девочек – 33 (39%), группу сравнения – (79 детей) с нормальной массой тела ($\text{SDS IMT} \pm 0,99$): мальчиков – 48 (61%), девочек – 31 (39%), проходивших в этот период обследование и/или лечение по поводу заболеваний органов ЖКТ. Согласно возрастной периодизации выделялись периоды младшего школьного возраста (7-11 лет) и старшего школьного возраста (12-17 лет) [65].

Критерии включения в исследование:

- мальчики и девочки в возрасте ≥ 7 и ≤ 17 лет;
- $\text{SDS IMT} \geq 2,0$ – для основной группы;
- $\text{SDS IMT} - 0,99 - +0,99$ – для группы сравнения;
- дети, на начало исследования, не получавшие лекарственной терапии (гормональной, антибактериальной, противовоспалительной, антисекреторной и пр.);
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения:

- возраст < 7 и > 17 лет;

- дети, получавшие антибактериальную, противовоспалительную, антисекреторную терапию менее чем за 4 недели до начала исследования, что негативно отражается на результатах исследования (состояние СО ЖКТ, кислотность желудочного сока, микробный состав ЖКТ и пр.). Минимальный интервал между терапией и включением в исследование составил 2 мес. [182];
- наличие острой бактериальной инфекции или обострение сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, легких и почек и других заболеваний;
- отказ пациента и/или его представителя на участие в исследовании;
- выраженная негативная реакция ребенка во время проведения ЭГДС.

Обследование детей включало:

1. Сбор подробного анамнеза (опрос ребенка и/или родителей или официального представителя ребенка, анализ амбулаторной карты) – определение календарного возраста, жалобы, клиническая симптоматика, анамнез жизни и заболевания, генеалогический анализ.

2. Оценка физического развития с измерением роста на механическом ростомере и измерение веса на электронных весах.

Степень избытка массы тела и степени ожирения оценивалась по стандартному отклонению SDS (Standard Deviation Score) индекса массы тела (ИМТ) [67] (таблицы 2.1 – 2.2).

Таблица 2.1 – Оценка массы тела

Масса тела	SDS ИМТ
Нормальная	-0,99 – +0,99
Избыточная	1,00 – 1,99
Ожирение	$\geq 2,00$

Таблица 2.2 – Оценка степени ожирения

Степень ожирения	SDS IMT
I	2,0 – 2,5
II	2,6 – 3,0
III	3,1-3,9
IV (морбидное)	≥ 4

1. Клинические исследования крови, мочи общепринятые (зав. лабораторией – проф. Шатохина С.Н.).

2. Биохимическое и гормональное исследование сыворотки крови проводились по стандартным методикам.

3. Инструментальные методы исследования:

3.1 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства проведено 150 детям на аппаратах фирмы «Aloka 1500» (Япония) (врач УЗИ-диагностики Лебедева А.В.).

3.2 Для оценки морфофункционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 164 детям проведена видео эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), 151 ребенку произведен забор биопсийного материала из антрального отдела желудка из трех точек вокруг привратника на расстоянии 1 см. ЭГДС проводилась с использованием детского видеофиброгастроскопа «Karl Storz» G2 Germany 13800 PKS и видеофиброгастроскопа «Fujinon EG-250 PE5 SN 3G 218A 112 утром натощак, не ранее, чем через 8 часов после последнего приема пищи. Для местной анестезии ротоглотки использовался спрей лидокаина 10% (с учетом противопоказаний). Визуально оценивались: форма и просвет пищевода, желудка, ДПК, желудочное содержимое – во внимание принималось окрашенное содержимое желудка, дуоденогастральный рефлюкс диагностировался по наличию в просвете желудка большого количества застойной и мутной желчи. Во время эндоскопического исследования оценивался цвет слизистой оболочки (эритема и распространенность), сосудистый рисунок, характер складок, патологические

изменения и их локализация (наличие геморрагий, эрозий, язвенных дефектов), состояние моторно-эвакуаторной функции. Эндоскопическая оценка состояния слизистой оболочки СО пищевода основывалась на данных эндоскопической классификации Savary-Miller (1978):

– Степень I. Одно или более не сливающиеся красное пятно с или без экссудата.

– Степень II. Эрозивные и экссудативные патологические очаги в дистальной части пищевода, которые могут быть сливающимися, но не циркулярными.

– Степень III. Циркулярные эрозии в дистальной части пищевода, покрытые геморрагическим и псевдомембранозным экссудатом.

– Степень IV. Наличие хронических осложнений как глубокая язва, стеноз, рубцевание с метаплазией Баррета.

Состояние СО желудка оценивалось по «Сиднейской системе» классификации гастритов (1990), (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Сиднейская классификация гастритов

Тип гастрита	Локализация поражения	Морфологические изменения	Этиологические факторы
Острый Хронический «Особые» (специальные) формы: реактивный лимфоцитарный эозинофильный гипертрофический гранулематозный другие	Антральный отдел Тело желудка Пангастрит (гастрит антрума и тела желудка)	Степень воспаления Активность воспаления Атрофия желудочных желез Метаплазия Обсеменение слизистой Нр	Инфекционные (Нр) Неинфекционные: аутоиммунные алкогольный постгастрорезекционный обусловленный приемом НПВС обусловленный химическими агентами

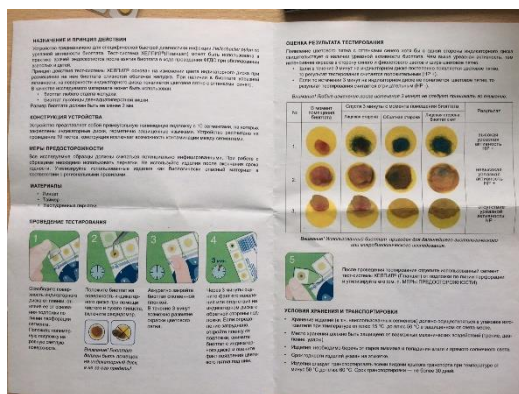
4. Патоморфологическое исследование биоптатов СО антрального отдела желудка выполнено 151 ребенку в отделении патологической анатомии (Зав. отделением – доктор мед. наук Гаганов Л.Е.). Выполнение биопсии проводилось во время ЭГДС с помощью одноразовых биопсийных щипцов фирмы Olimpus из антрального отдела желудка в 2-х см от привратника [178]. Биопсийные фрагменты размером 2-3 мм в диаметре фиксировались в 10% нейтральном забуференном растворе формалина в течении суток. После заливки биоптатов парафином приготовленные срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с дополнительной окраской по ван Гизону с целью определения фиброзного компонента в представленном материале. Микроскопия гистологических препаратов оценивалась при увеличении микроскопа x20, x50, x100, x200, x400, x1000 [69]. При гистологическом исследовании материала оценивалась выраженность морфологических изменений различного характера с использованием визуально-аналоговой шкалы [72:

- воспалительные – лимфо-плазмоцитарная и макрофагальная инфильтрация СО полиморфно-ядерными лейкоцитами, мононуклеарами, формирование «крипт-абсцессов», наличие эозинофильных лейкоцитов (ЭЛ) в поверхностном эпителии, утолщение стенок кровеносных капилляров, отечная и расширенная собственно мышечная пластинка слизистой, ее фиброзирование;

- дисрегенераторные и дистрофические – замещение специализированных клеток на высокопризматические с базофильной цитоплазмой, похожие на кишечный эпителий (тонко- и толстокишечная метаплазия), диффузная и очаговая клеточная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, наличие «бокаловидных» клеток и в небольшом количестве клеток Панета.

4.1 Для определения степени обсемененности *H.pylori* в полученных биоптатах были использованы два метода: быстрый уреазный Хелпил® тест (Россия) и бактериоскопическое исследование гистологического материала и мазков-отпечатков окрашенных по Романовскому–Гимзе у 151 ребенка [69]. Быстрый уреазный Хелпил® тест проведен 151 больному согласно инструкции производителя непосредственно в отделении эндоскопии. Он основан на

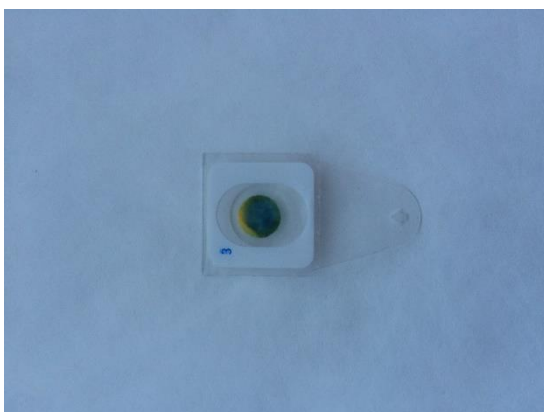
свойствах микроорганизма выделять уреазу, под действием которого мочевины, содержащаяся в используемой среде, разлагается на двуокись углерода и аммиак, следствием чего является изменение цвета индикаторного диска. Оценка результата производилась в течение 1-3 минут. Уреазная активность *H. pylori* оценивалась по появлению цветового пятна с оттенками синего хотя бы с одной стороны индикаторного диска: высокая активность – лицевая и обратная сторона диска, невысокая – только на обратной стороне диска, отсутствие уреазной активности – отсутствие цветового пятна на обеих сторонах индикаторного диска (рисунок 2.1) [31]. Данный метод не нарушает структуру биоптата, что дает возможность использовать его в дальнейшем для гистоморфологического исследования.



А



Б



С



Д

А – инструкция по использованию уреазного экспресс-теста, Б – вид экспресс-теста, С – положительный уреазный тест, Д – отрицательный уреазный тест

Рисунок 2.1 – Быстрый уреазный Хелпил® тест

Степень обсемененности СО желудка инфекцией *H.pylori* оценивали методом световой микроскопии по критериям Аруин Л.И. с соавт. [9]:

I слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения,

II средняя (++) – от 20 до 40 микробных тел в поле зрения,

III высокая (+++) – более 40 микробных тел в поле зрения.

5. Для микробиологического исследования забором биологического материала из антрального отдела желудка для посева на питательные среды при проведении ЭГДС проводился двумя эндоскопическими способами: 151 ребенку проведено взятие биоптата слизистой желудка стерильным одноразовым фарцептом по общепринятой методике, далее биоптат помещался в промаркированную пробирку №2 со стерильной тиогликолевой средой, которая в сочетании с тиогликолятом натрия создают анаэробные условия, а совокупность компонентов, входящих в состав среды, обеспечивают питательные потребности для роста анаэробных и аэробных бактерий.

40 детям дополнительно проведена забор микробиологического материала со слизистой оболочки желудка методом аппликации разработанным эндоскопическим зондом. Особенностью разработанного эндоскопического устройства является прочная фиксация стерильного фрагмента абсорбирующего материала и его герметичность на дистальном конце, вследствие чего при проведении зонда по каналу эндоскопа во время ЭГДС, исключалось контаминация транзитной (просветной) микрофлорой абсорбирующего материала (рисунки 2.2 – 2.3).

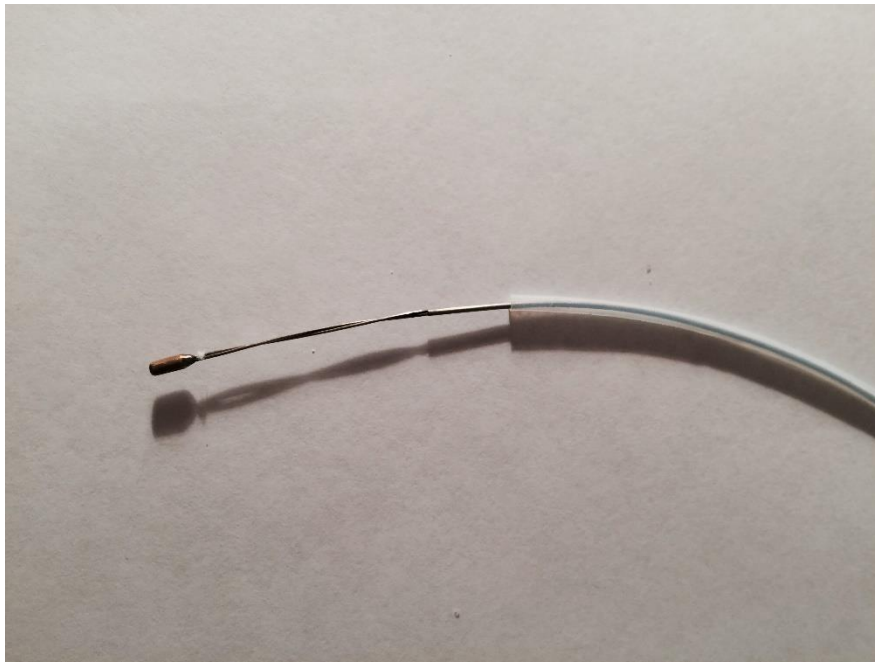


Рисунок 2.2 – Эндоскопический зонд (внешний вид)

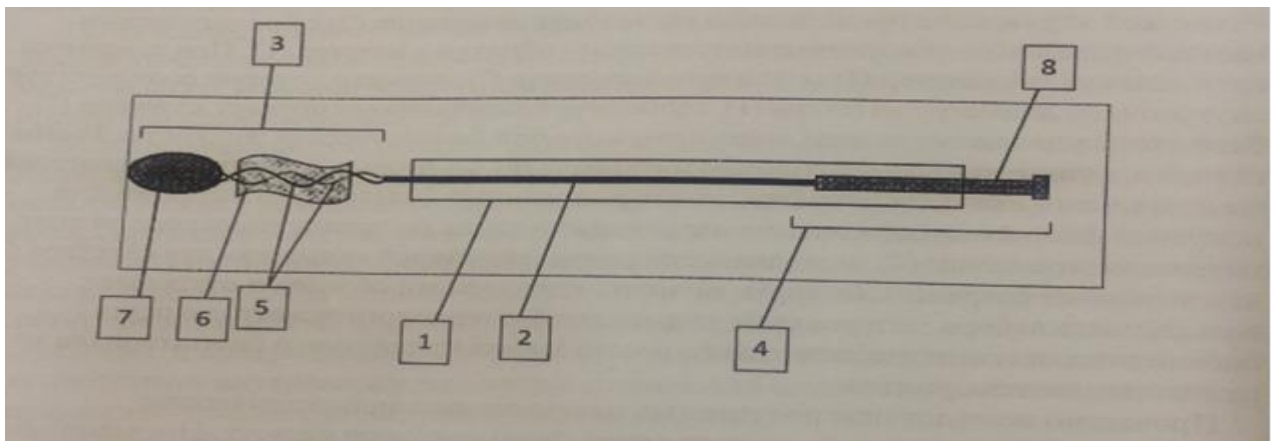


Рисунок 2.3 – Схема эндоскопического диагностического зонда

Техника забора пристеночного биоматериала из желудка: при проведении эндоскопического исследования в канал гастроскопа вводили стерильный эндоскопический диагностический зонд со стерильным абсорбирующим материалом внутри катетера (1), затем в интересующей зоне полого органа (антральный отдел желудка) катетер, просвет которого герметично закрыт металлической оливой (7), выводили из дистального конца эндоскопа, рукояткой управления проводником (8) на проксимальном конце (4), выводили дистальный конец проводника (3), состоящий из двух равных отрезков металлической

проволоки, спиралевидно скрученных между собой (5) с зафиксированным между ними фрагментом стерильного абсорбирующего материала (6). Производили пристеночную аппликацию биологической жидкости абсорбирующим материалом. Рукояткой управления заводили проводник (2) с биологическим материалом на абсорбирующем материале обратно в катетер. При заведении проводника в катетер металлическая олива, диаметр которой соответствовал внутреннему диаметру катетера, герметично запечатывала просвет катетера. Затем зонд удалялся из канала эндоскопа с пробой биологического материала. Далее, абсорбирующий материал с готовой пристеночной пробой с помощью стерильного пинцета извлекался из спиралевидно-скрученной проволоки на дистальном конце катетера и помещался в стерильную, приготовленную в лабораторных условиях, полужидкую тиогликолевую среду в промаркированную пробирку №1.

Полученный материал в пробирках №1 и №2 в течение 30 мин. после проведения ЭГДС доставлялся в лабораторию клинической микробиологии для микробиологического исследования. Транспортировка пробирок осуществлялась в закрытом контейнере. Засеянная полужидкая тиогликолевая среда помещалась в термостат (Sanyo incubator mir – 162) при температуре $(32,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 3 суток. При обнаружении роста производился отсев отдельных колоний на элективные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар, агар Сабуро, эндоагар с целью идентификации выявленных штаммов. Далее производилась микроскопия мазка на предметных стеклах после окрашивания по Грамму [150].

Общий объем исследований представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Объем проведенных клинико-лабораторных и инструментальных исследований

Методы исследования	Количество
Сбор анамнеза жизни и заболевания	164
Оценка физического статуса	164

Продолжение таблицы 2.4

Методы исследования	Количество
Общие клинико-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови)	164
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	164
Видео эзофагогастродуоденоскопия	164
Выполнение биопсии антрального отдела желудка	151
Быстрый уреазный Хелпил® тест	151
Забор пристеночного биологического материала разработанным эндоскопическим зондом	40
Гистоморфологическое исследование биопсийного материала	151
Бактериоскопическое исследование биоптатов на Нр	151
Микробиологическое исследование биологического материала	40

2.2 Статистические методы

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) в таблицах 2x2, электронный онлайн калькулятор Медицинская статистика (medstatistic.ru). Сравнение

показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек были не менее 10. При значениях от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса, при ожидаемом явлении меньше 5 анализ использовался с точным критерием Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. В таблицах сопряженности символы, отражающие значимость различий (*, **, a, b, B), ставили в столбцах, преобладающих по частоте.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ

Возрастной состав наблюдаемых детей в основной группе и группе сравнения представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение детей по возрасту, абс. (%)

Возраст	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
7–11 лет	32 (38)	22 (28)
12–17 лет	53 (62)	57 (72)

Примечание: $p_{\chi^2} > 0,05$.

Как видно из представленной таблицы, большинство детей как основной, так и группы сравнения – подростки старшего школьного возраста (12–17 лет) – 53 (62%) человека основной группы и 57(72%) детей группы сравнения, треть детей относились к возрастной группе 7–11 лет – 32 (38%) и 22 (28%) соответственно.

В обеих группах преобладали лица мужского пола (61% и 39% и 61% и 39% соответственно) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Распределение детей по полу абс. (%)

Группа Пол	Основная n=85	Сравнения n=79	Всего
Мальчики	52(61)	48(61)	100
Девочки	33(39)	31(39)	64

Примечание: $p_{\chi^2} > 0,05$.

Характеристика жалоб у детей с ожирением и нормальной массой тела представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Жалобы, выявленные при анамнестическом анализе у обследуемых детей абс. (%)

Жалобы	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Изжога	5(6)*	15(19)
Отрыжка	4(5)	3(4)
Горечь во рту	32(38)*	6(8)
Боль в животе	8 (9)*	29(37)
Запоры	21(25)*	4(5)
Неустойчивый стул	8(9)	10(13)
Тошнота	7(8)	12(15)

Примечание: * $p < 0,05$.

В основной группе статистически значимо реже регистрировались боль в животе (37% и 9%, $p < 0,05$), изжога (6% и 19%, $p < 0,05$) и чаще – горечь во рту (38% и 8%, $p < 0,05$), запоры (25% и 5%, $p < 0,05$). У детей обеих групп другие жалобы регистрировались реже и достоверных межгрупповых различий выявлено не было – неустойчивый стул (9% и 13%), тошнота (8% и 15%), отрыжка (5% и 4%).

Проведен анализ длительности предъявляемых жалоб (таблице 3.4).

Таблица 3.4 – Длительность жалоб у обследуемых детей абс. (%)

Длительность	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=79)
До 2-х лет	21(25)*	56(71)
2-5 лет	23(27)	16(20)
Более 5 лет	41(48)*	7(9)

Примечание: * $p < 0,05$.

Установлено, что у детей основной группы продолжительность симптомов диспепсии более 5 лет отмечалась статистически значимо чаще, чем у детей группы сравнения (49% и 9%, $p<0,05$), и значительно реже в течении не более 2-х лет (24% и 71% детей соответственно, $p<0,05$), (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Анализ жалоб в зависимости от продолжительности заболевания абс. (%)

Жалобы	Основная группа n=85			Группа сравнения n=79		
	Продолжительность жалоб					
	менее 2-х лет n=21	2-5 лет n=22	более 5 лет n=41	менее 2-х лет n=50	2-5 лет n=15	более 5 лет n=14
Изжога	2(10)	1(5)	2(5)	12(24)	1(7)	2(14)
Отрыжка	2(10)	1(5)	1(2)	2(4)	1(7)	0
Горечь во рту	5(24)*	11(50)*	16(39)	3(6)	1(7)	2(14)
Боль в животе	2(10)	2 (9)	4(10)	20(40)*	6(40)*	3(21)
Запоры	8(38)*	3(14)	10(24)	1(2)	2(13) ^a	1(7)
Неустойчивый стул	1(5)	3(14)	4(10)	4(8)	4(27) ^a	2(14)
Тошнота	2(10)	1(5)	4(10)	8(16)	0	4(29)

Примечание: * $px^2<0,05$ между основной группой и группой сравнения, ^a – $px^2<0,05$ – отличие от подгруппы менее 2-х лет, ^b – отличие от подгруппы 2-5 лет, ^b – отличие от подгруппы более 5 лет.

Дети основной группы в отличие от детей группы сравнения жаловались на горечь во рту чаще при продолжительности жалоб до 2-х лет 24% и 6% и с 2-х до 5-ти лет 50% и 7% ($p<0,05$), а также на запоры в течение первых 2-х лет от начала заболевания 38% и 2%, ($p<0,05$). У детей в группе сравнения чаще выявлены

жалобы на боли в животе в течении первых 2-х лет от начала заболевания 40% и 10% и с 2-х до 5 лет 40% и 9%, ($p<0,05$). Внутри группы сравнения дети чаще жаловались на запоры 13% и 2% и неустойчивый стул 27% и 8% в течении 2-5 лет от момента заболевания, ($p<0,05$). Тошнота чаще регистрировалась у детей в группе сравнения до 2-х лет от начала возникновения жалоб 16% и 10% и более 5-ти лет 29% и 10%, ($p>0,05$).

Характеристика жалоб в зависимости от возраста пациента представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Анализ жалоб в зависимости от возраста пациентов абс. (%)

Жалобы	Основная группа		Группа сравнения	
	7–11 лет n=32	12–17 лет n=53	7–11 лет n=22	12–17 лет n=57
Изжога	2(6)	3(6)	2(9)	13(23)
Отрыжка	1(3)	3(6)	2(9)	1(2)
Горечь во рту	7(22)***	25(47)*	1(5)	5(9)
Боль в животе	6(19)***	2(3)*	10(45)	19(33)
Запоры	8(25)*	13(25)*	0	4(7)
Неустойчивый стул	5(16)	3(6)	3(14)	7(12)
Тошнота	3(9)	4(8)	4(18)	8(14)

Примечание: * $p<0,05$ между группами, ** $p<0,05$ внутри групп.

В основной группе у детей младшего и старшего возраста достоверно чаще выявляются жалобы на запоры (25% и 0% и 21% и 7%, $p<0,05$), горечь во рту (7-11 лет – 22% и 5% и 12-17 лет – 47% и 9%, $p<0,05$), тогда как внутри основной группы этот симптом характерен для детей старшей возрастной группы (47% и 22%, $p<0,05$). Однако жалобы на боль в животе, внутри основной группы, достоверно чаще регистрируются у детей младшей возрастной подгруппы (19% и 3%, $p<0,05$). У детей в группе сравнения статистически значимо чаще

превалируют жалобы на боли в животе как младшего, так и старшего возраста (45% и 19%, 33% и 3%, $p<0,05$).

Был проведен анализ частоты отягощенной наследственности по заболеваниям систем и органов различной степени родства у детей с ожирением и нормальной массой тела (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Частота отягощенной наследственности у наблюдаемых детей
абс. (%)

Отягощенная наследственность	Основная группа (n=85)		Группа сравнения (n=79)	
	Нет	Да	Нет	Да
Сахарный диабет 2 тип	66 (78)	19(22)	67(85)	12(15)
Заболевания желудка и 12-перстной кишки	66 (78)	19(22)	57(72)	22(28)
Заболевания гепатобилиарной системы	72(84)	13(15)	62(78)	17(22)
Заболевания поджелудочной железы (ПЖ)	64 (75)	21(25)	56(71)	23(29)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС)	60(71)	25(29)*	69(87)	10(13)
Ожирение	27(32)*	58(68)*	74(94)*, **	5(6)
Заболевания щитовидной железы (ЩЖ)	80(94)	5(6)	71(90)**	8(10)

Примечание: * $p_{\chi^2}<0,05$ между группами, ** $p_{\chi^2}<0,05$ внутри групп.

У детей основной группы отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы выявлен у 29% в отличие от группы сравнения 13%, ($p<0,05$), по сахарному диабету 2 типа – у 22% и 15% ($p>0,05$). Статистически значимо чаще у детей основной группы регистрировалась

отягощенная наследственность по ожирению 68% и 6%, ($p < 0,05$). Статистически достоверных различий по заболеваниям органов пищеварения, гепатобилиарной системы, ПЖ и заболеваниям ЩЖ не выявлено.

В ходе сбора анамнеза жизни и заболевания у детей обеих групп была выявлена сопутствующая патология различных органов и систем (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сопутствующая патология органов и систем, выявленная при сборе анамнестических данных у обследуемых детей, абс. (%)

Сопутствующая патология	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Заболевания ЛОР органов (аденоидные вегетации, хронический тонзиллит, кисты гайморовых пазух)	8(9)	6(8)
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, кристаллурия, энурез)	8(9)	4(5)
Заболевания органов дыхания (Бронхиальная астма)	6(7)	4(5)
Аллергические заболевания (атопический дерматит)	1(1)	12(15)*
Анемия/латентный дефицит железа	2(2)	9(11)*
Малая аномалия развития сердца (МАРС)	6(7)	4(5)
Заболевания нервной системы (моторные тики, синдром вегетативной дистонии)	8(9)	3(4)
Заболевания кишечника (хр. запор, СРК, аномалия развития толстой кишки - долихомегаколон, долихосигма)	6(7)	9(11)
Заболевания органов зрения (миопия, ангиопатия сетчатки)	4(5)	2(3)

Продолжение таблицы 3.8

Сопутствующая патология	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Заболевания поджелудочной железы (хр. панкреатит, стеатоз ПЖ)	6(7)	4(5)
Заболевания желчевыводящих путей (ЖКБ, дисфункция билиарного тракта)	10(12)*	2(3)

Примечание: * $p_{\chi^2} < 0,05$ между группами, отмечены группы с преобладающей частотой встречаемости признака.

Установлено, что у детей основной группы статистически значимо чаще выявлялась патология желчевыводящих путей (12% и 3% соответственно, $p < 0,05$). У детей основной группы чаще регистрировались признаки вегетативной дисфункции, бронхиальная астма, заболевания мочевыделительной системы и поджелудочной железы, однако различия были статистически не значимы. В группе сравнения достоверно чаще регистрировался атопический дерматит (15% и 1%, $p < 0,05$); железодефицитные состояния (11% и 2%, $p < 0,05$).

Показатели массы тела при рождении у детей в обследуемых группах распределились следующим образом (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Распределение детей по массе тела при рождении абс. (%)

Масса тела при рождении	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Менее 3-х кг	10(12)	11(14)
3-4 кг	66(78)	63(80)
Более 4-х кг	9(10)	5(6)

Примечание: $p > 0,05$.

Статистически значимых различий по массе тела при рождении между двумя группами не выявлено, однако детей с весом более 4 кг в основной группе регистрировалось в 1,5 раза больше.

Данные о течении беременности у матерей наблюдаемых детей представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Особенности течения беременности у матерей обследованных детей абс. (%)

Течение беременности	Основная группа (n=85)	Группа сравнения (n=79)
Нормально протекавшая беременность	48(56%)	53(67%)
Токсикоз во время беременности	17(20%)	9(11%)
Угроза прерывания беременности	5 (6%)	4 (5%)
ОРВИ во время беременности	8 (9%)	2 (3%)
Анемия во время беременности	2(2%)	3 (4%)
Прием лекарственных средств во время беременности	5 (6%)	8 (10%)

Примечание: $p > 0,05$.

У матерей детей основной группы чаще регистрировался токсикоз во время беременности (20% и 11%) и признаки ОРВИ (9% и 3%), тогда как у матерей детей группы сравнения несколько чаще регистрировались обострения хронических заболеваний (6 % и 2%) ($p > 0,05$).

Распределение детей основной группы по степени ожирения представлено на рисунке 3.1.

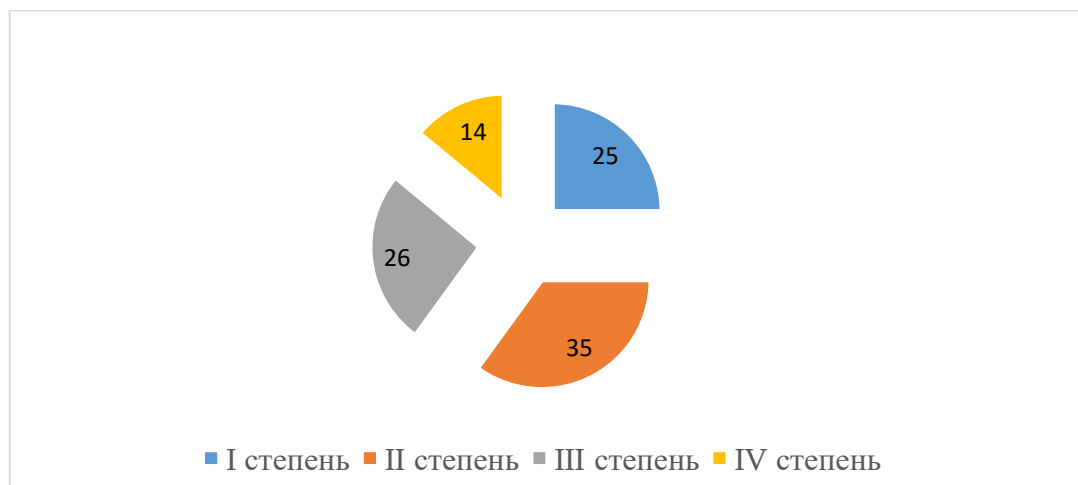


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов по степени ожирения

У детей основной группы на момент госпитализации наиболее часто определялась II – 30 детей (35%), реже I – 21 ребенок (25%), и III – 22 ребенка (26%) степени ожирения. IV степень ожирения регистрировалась у 12 детей (14%). В таблице 3.11 представлено распределение детей с различной степенью ожирения в зависимости от пола.

Таблица 3.11 – Распределение детей основной группы по степени ожирения в зависимости от пола абс. (%)

Степень ожирения	Мальчики n=52	Девочки n=33
I	8(15)*	13(39)
II	21(40)	9(27)
III	17(33)*	5(15)
IV	6(12)	6(18)

Примечание: * $p < 0,05$.

У девочек достоверно чаще регистрировалась I степень ожирения (39% и 15%), тогда как у мальчиков чаще – II степень (40% и 27%) и достоверно чаще III степень (33% и 15%) ($p < 0,05$).

Таблица 3.12 – Распределение детей с различной степенью ожирения по возрасту, абс. (%)

Степень ожирения	7-11 лет	12-17 лет
I (n=21)	8(38)	13(62)
II (n=30)	13(43)	17 (57)
III (n=22)	6 (27)*	16(73)
IV (n=13)	5(42)	7(58)

Примечание: * $p_{\chi^2} < 0,05$.

Независимо от степени ожирения преобладали подростки 12–17 лет.

Проанализирована длительность заболевания ожирением у наблюдаемых детей (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Длительность заболевания ожирением у детей, абс. (%)

Степень ожирения	Длительность заболевания		
	1 менее 2-х лет n=20	2 2-5 лет n=23	3 более 5-ти лет n=42
I	12(60)*	5 (22)	4 (10)
II	6(30)	5 (22)	19 (45)
III	1 (5)**	10(43)	11 (26)
IV	1(5)***	3(13)	8(19)

Примечание: * $p_{\chi^2 1-2}$ и * $p_{\chi^2 1-3} < 0,05$, ** $p_{\chi^2 1-2} < 0,05$, *** $p_{\chi^2 1-3} < 0,05$.

Как видно из представленной таблицы, непродолжительная (менее 2 лет) длительность заболевания чаще отмечалась у детей с I степенью ожирения, тогда как по мере продолжительности заболевания (более 5 лет) частота регистрации III и IV степени ожирения увеличивалась.

Был проанализирован характер жалоб детей в зависимости от степени ожирения (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Характер жалоб у детей основной группы в зависимости от степени ожирения абс. (%)

Жалобы	Степень ожирения			
	I n=13	II n=29	III n=17	IV n=26
Изжога	2(15)	1 (3)	2(12)	2(8)
Отрыжка	0	1 (3)	0	3(12)
Горечь во рту	4 (31)	8(28)	7(41)	13(50)
Боль в животе	1 (8)	3 (10)	1(6)	3(12)
Запоры	4 (31)	11 (38)	3(18)	3(12)
Неустойчивый стул	1 (8)	2 (7)	3(18)	3(11)
Тошнота	1 (8)	3 (10)	1(6)	2(8)

Примечание: $p > 0,05$.

Как видно из таблицы, по мере увеличения степени ожирения увеличивалась частота жалоб на горечь во рту, отрыжку, тогда как значимых различий по частоте болевого синдрома не было. У детей с I и II степенью ожирения чаще выявлялись запоры, тогда как неустойчивый характер стула чаще регистрировался у детей с III и IV степенью ожирения. Следует отметить, что у детей основной группы чаще жалобы были сочетанные.

Таким образом, большинство детей как основной, так и группы сравнения были подростками старшего школьного возраста (12–17 лет), преобладали лица мужского пола.

Дети основной группы статистически значимо чаще предъявляли жалобы на запоры, горечь во рту, тогда как группа сравнения – на боль в животе, изжогу. Среди сопутствующих заболеваний у детей основной группы чаще регистрировались заболевания желчевыводящих путей ($p < 0,05$), поджелудочной железы и ВНС ($p > 0,05$).

Статистически значимо чаще у детей основной группы отмечалась отягощенная наследственность по ожирению, сахарному диабету 2 типа и

заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Статистически достоверных различий по заболеваниям у родственников органов ЖКТ, гепатобилиарной системы, ПЖ и заболеваниям ЩЖ не выявлено.

Не установлено статистически значимых различий по массе тела при рождении, хотя дети с весом более 4 кг в основной группе регистрировались в 1,5 раза чаще.

У матерей детей основной группы в два раза чаще выявлялась патология течения беременности – токсикоз и перенесенные во время беременности ОРВИ.

У трети детей основной группы диагностирована II степень ожирения, у каждого четвертого – I и III степень, реже (14%) регистрировалась IV степень ожирения. У девочек чаще регистрировалась I и II степень ожирения, тогда как у мальчиков – II и III степени. Достоверных различий по возрастному составу в зависимости от степени ожирения выявлено не было, во всех подгруппах преобладали подростки 12–17 лет.

Установлено, что при длительности заболевания ожирением не более 2 лет преобладала I степень, тогда как по мере продолжительности заболевания (5 и более лет) увеличивалось число детей с III и IV степенью ожирения.

По мере увеличения степени ожирения у детей основной группы увеличивалась частота жалоб на горечь во рту и отрыжку.

ГЛАВА 4. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

4.1 Эндоскопическая характеристика воспалительных и моторно- эвакуаторных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта

На основании проведенного эндоскопического исследования проанализирован характер воспалительных изменений ВО ЖКТ у детей обеих групп (таблица 4.1).

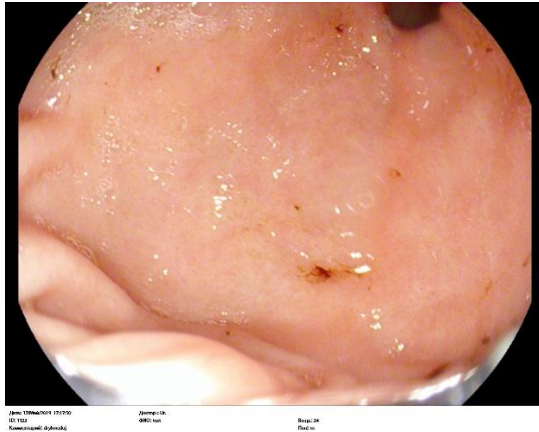
Таблица 4.1 – Характер воспалительных изменений ВО ЖКТ у детей абс. (%)

Характер поражения	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Эзофагит	30(35)*	48(61)
Гастрит	74(87)	73(92)
Бульбит	40(47)	43(54)
Дуоденит	52(61)	45(57)
Эрозии желудка	13(15)	11(14)
Язва желудка	3(4)	3(4)
Эрозии и язвы луковицы ДПК	5(6)*	13(16)

Примечание: * $p\chi^2 < 0,05$.

Установлено, что эзофагит статистически значимо чаще диагностировался у детей группы сравнения (61% и 35%, $p < 0,05$), тогда как частота воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК была высокая в обеих группах: гастрит – 87% и 92%, бульбит – 47% и 54%, дуоденит – 61% и 57% соответственно и не имела достоверных различий. Эрозивно-язвенные изменения ДПК статистически значимо чаще выявлялись в группе сравнения (6% и 16%

соответственно). Выраженные воспалительные изменения желудка в виде эрозивного гастрита выявлены у 15% детей основной группы и 14% детей группы сравнения ($p>0,05$), язвенные дефекты слизистой оболочки желудка – по 4% в каждой группе (рисунок 4.1).



А. Эрозии



Б. Язва

Рисунок 4.1 – Эрозивно-язвенные поражения желудка

(по данным эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ)

Эндоскопическая картина гастрита у большинства пациентов независимо от группы характеризовалась выраженной воспалительной и сосудистой реакциями, которые проявлялись в виде яркой диффузной, неравномерной, линейной или очаговой гиперемией, отеком, зернистостью, выраженностью эпителиальных полей слизистой оболочки желудка. Наиболее частой локализацией этих изменений был антральный отдел (50% детей основной группы и 30% детей группы сравнения, $p<0,05$), тело желудка (36% и 52%, $p<0,05$), реже фундальный отдел желудка (14% и 18%, $p>0,05$).

Частота выявления полиповидных образований у детей достоверно не различалась и составила в основной группе 5%, а в группе сравнения 9% ($p>0,05$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Частота выявления полиповидных образований ВО ЖКТ у детей, абс. (%)

Локализация полиповидных образований	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Кардиальный отдел желудка	2 (2)	2 (3)
Тело и антральный отдел желудка	2 (2)	5 (6)
Препилорический отдел желудка	1 (1)	0
Не выявлено	80 (94)	72 (91)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Была проанализирована структура выявленных воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК в зависимости от пола (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Воспалительные изменения слизистой оболочки ВО ЖКТ в зависимости от пола в обследуемых группах, абс. (%)

Группа	Основная		Сравнения	
Пол	Мальчики n=52	Девочки n=33	Мальчики n=48	Девочки n=31
Эзофагит	19 (37)	11 (33)	30 (62)*	18 (58)
Гастрит	45 (87)	29 (88)	44 (92)	29 (78)
Бульбит	24 (46)	16 (48)	30 (62)	13 (42)
Дуоденит	30 (58)	22 (67)*	30 (63)	15 (48)
Эрозии желудка	4 (8)	9 (27)*	7 (15)	4 (13)

Продолжение таблицы 4.3

Группа	Основная		Сравнения	
Язва желудка	0	3 (9)	2 (4)	1 (3)
Эрозии луковицы ДПК	0	3 (9)	4 (8)	2 (6)
Язва луковицы ДПК	0	2 (6)	6 (13)*,**	1 (3)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$, ** χ^2 внутри группы $<0,05$.

Установлено, что в обеих группах эзофагит чаще выявлялся у мальчиков, причем в группе сравнения достоверно чаще, чем в основной группе (62% и 36%, $p<0,05$). Воспалительные изменения 12-перстной кишки в группе сравнения также чаще регистрировались у мальчиков, тогда как в основной группе выраженных гендерных различий не отмечалось. Кроме того, по нашим данным, язвенные поражения желудка и ДПК в основной группе были зарегистрированы исключительно у девочек, тогда как в группе сравнения они выявлялись у лиц обоего пола и даже статистически значимо чаще у мальчиков ($p<0,05$).

Характеристика воспалительных изменений слизистой оболочки ВО ЖКТ в обследуемых группах в зависимости от возраста представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Характер воспалительных изменений слизистой оболочки ВО ЖКТ в зависимости от возраста детей, абс. (%)

Группа	Основная		Сравнения	
Возраст	7-11 лет n=32	12-17 лет n=53	7-11 лет n=22	12-17 лет n=57
Эзофагит	6 (19)*,**	24 (45)	13 (59)	35 (61)
Гастрит	27 (84)	47 (87)	17 (77)**	56 (98)
Бульбит	12 (14)	28 (33)	7 (9)**	36 (46)

Продолжение таблицы 4.4

Группа	Основная		Сравнения	
Дуоденит	15 (47)	37 (84)	5 (23)	40 (70)
Эрозии желудка	3 (9)	10 (19)	2 (9)	9 (16)
Язва желудка	1 (3)	2 (4)	0	3 (5)
Эрозии луковицы ДПК и ДПК	1 (3)	2 (4)	0	6 (11)
Язва луковицы ДПК и ДПК	1 (3)	1 (2)	0	7 (12)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$, ** χ^2 - внутри группы $<0,05$.

В целом, воспалительные поражения слизистой оболочки ВО ЖКТ как в основной, так и в группе сравнения, чаще регистрировались у детей старшего школьного возраста (12–17 лет). Эзофагит в группе сравнения выявлялся чаще независимо от возраста, при этом в младшей возрастной подгруппе эти различия были достоверны (19% и 59% детей основной группы и группы сравнения соответственно, $p<0,05$).

Высокая частота воспалительных изменений ВО ЖКТ у детей старшего школьного возраста независимо от массо-ростовых показателей вероятнее всего связана с физиологическими особенностями пубертатного периода, когда происходит существенная физиологическая перестройка организма, меняются его энергетические потребности. Именно для этого возрастного периода наиболее характерны нарушения пищевого поведения, режима питания и характера потребляемых в пищу продуктов (фастфуд, еда в сухоматку и пр.), приобретение вредных привычек (курение, употребление пива и других алкогольных напитков, энергетиков и пр.) [27]. Важно отметить, что если язвенные поражения желудка и ДПК в группе сравнения регистрировались преимущественно у детей 12-17 лет, то в основной группе они выявлялись и у детей младшей возрастной подгруппы (7-11 лет). Установленная высокая частота поражений желудка и ДПК у детей с ожирением в младшем школьном возрасте имеет важное значение для

практического здравоохранения и свидетельствует о необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий у этой группы пациентов в более ранние сроки.

Был проведен анализ частоты различных воспалительных изменений ВО ЖКТ в зависимости от длительности ожирения у детей основной группы (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Частота воспалительных изменений слизистой оболочки ВО ЖКТ у детей основной группы в зависимости от длительности ожирения, абс. (%)

Характер поражения	Длительность ожирения		
	до 2-х лет	2-5 лет	более 5 лет
Эзофагит (n=30)	9(31)	9(31)	12(41)
Эрозии пищевода (n=2)	0	1(50)	1(50)
Гастрит (n=74)	16(22)	24(32)	34(46)
Эрозии желудка (n=13)	4(31)	2(14)	7(50)
Язва желудка (n=3)	1(33)	0	2(67)
Бульбит (n=40)	10(25)	12(30)	18(45)
Дуоденит (n=52)	11(21)	17(33)	24(46)
Эрозии луковицы ДПК (n=3)	0	0	3(100)
Язва луковицы ДПК (n=2)	2(100)	0	0

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Установлено, что в целом, частота воспалительных изменений пищевода, желудка и ДПК увеличивалась по мере длительности ожирения.

Особенности воспалительных изменений слизистой оболочки ВО ЖКТ в зависимости от степени ожирения представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Структура воспалительных изменений СО ВО ЖКТ у детей с различной степенью ожирения, абс. (%)

Характер поражения	Степень ожирения			
	I n=21	II n=30	III n=22	IV n=12
Эзофагит	11(52)*	9(30)	8(36)	2(17)
Гастрит	18(86)	27(90)	18(82)	11(92)
Бульбит	9(43)	14(47)	12(55)	5(42)
Дуоденит	13(62)	19(63)	14(64)	6(50)
Эрозии желудка	5(24)	7(23)	1(5)	0
Язва желудка	1(5)	0	1(5)	1(8)
Эрозии луковицы ДПК	0	1(3)	1(5)	1(8)
Язва луковицы ДПК	0	0	1(5)	1(8)

Примечание: *I-IV $\chi^2 < 0,05$.

В целом, статистически значимых различий между патологическими изменениями СО ВО ЖКТ в зависимости от степени ожирения выявлено не было, однако установлено, что достоверно чаще эзофагит выявлялся у детей с I степенью ожирения в отличии от IV степени (52% и 17%), а с увеличением степени ожирения частота эрозивно-язвенных поражений ДПК повышается.

Проанализирован характер эвакуаторно-моторных нарушений у обследованных детей (рисунок 4.2).

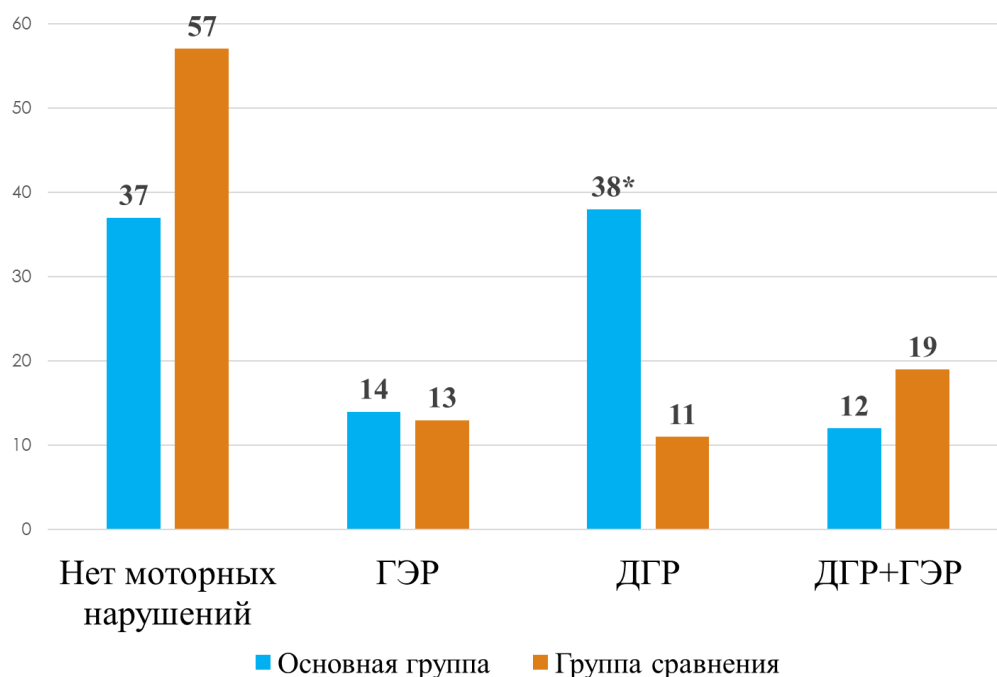


Рисунок 4.2 – Характер моторных нарушений ВО ЖКТ (%), (* $p\chi^2 < 0,05$)

В основной группе статистически значимо чаще, чем в группе сравнения выявлялись различные моторно-эвакуаторные нарушения (63% и 43%, $p < 0,05$). Признаки ДГР достоверно чаще выявлялся у детей основной группы (38% и 11%, $p < 0,05$), причем ДГР в основной группе регистрировался практически в 2,5 раза чаще, чем ГЭР (38% и 14%).

Характеристика моторно-эвакуаторных нарушений у обследованных детей в зависимости от пола представлена в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Характер моторно-эвакуаторных нарушений ВО ЖКТ у обследованных детей в зависимости от пола абс. (%)

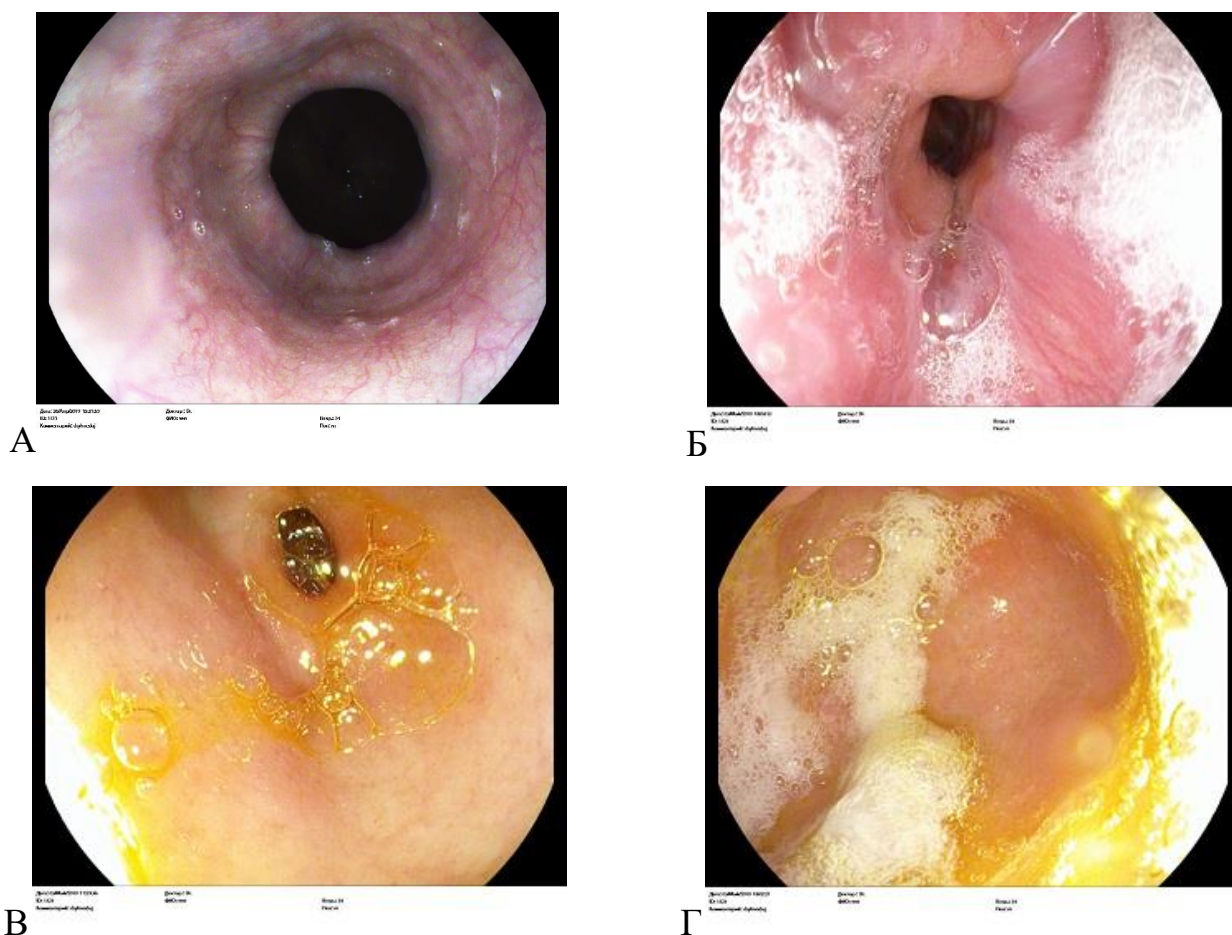
Моторные нарушения	Основная группа		Группа сравнения	
	Мальчики n=52	Девочки n=33	Мальчики n=48	Девочки n=31
Нет рефлюкса	17 (20)	14 (17)	27(34)	18(23)
ГЭР	10 (12)	2(2)	5(6)	5(6)
ДГР	18 (21)*	14 (17)*	6(8)	3(4)

Продолжение таблицы 4.7

Моторные нарушения	Основная группа		Группа сравнения	
	Мальчики n=52	Девочки n=33	Мальчики n=48	Девочки n=31
из них ДГР+ГЭР	7 (8)	3 (4)	10(13)	5(6)

Примечание: * χ^2 между группами.

Установлено, что в основной группе ДГР регистрировался достоверно чаще независимо от пола ($p < 0,05$), а ГЭР – у мальчиков достоверно чаще, чем у девочек (12% и 2 % соответственно $p < 0,05$) (рисунок 4.3).



А – недостаточность кардии, Б – гастроэзофагеальный рефлюкс, В, Г – дуоденогастральный рефлюкс желчи

Рисунок 4.3 – Моторно-эвакуаторные нарушения, выявленные при эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ у обследованных детей

В целом, у детей основной группы младшего школьного возраста (подгруппа 7–11 лет) моторно-эвакуаторные нарушения регистрировались чаще, чем у детей данной возрастной подгруппы из группы сравнения (87% и 78% соответственно, $p > 0,05$). При этом ДГР статистически значимо чаще регистрировался у детей основной группы вне зависимости от возраста (19% и 1%, $p < 0,05$ – возраст 7-11 лет; 19% и 10%, $p < 0,05$ – 12–17 лет соответственно). ГЭР независимо от группы чаще выявлялись у детей старшего возраста (12–17 лет) (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Моторные нарушения ВО ЖКТ у обследованных детей в зависимости от возраста абс. (%)

Моторные нарушения	Основная группа		Группа сравнения	
	7–11 лет n=32	12–17 лет n=53	7–11 лет n=22	12–17 лет n=57
Нет рефлюкса	11(13)*	20(24)	17(22)	28(35)
ГЭР	4(5)	8(9)	1(1)	9(11)
ДГР	16(19)*	16(19)*	1(1)	8(10)
из них ДГР+ ГЭР	1(1)	9(11)	3(4)	12(15)

Примечание: * χ^2 между группами $< 0,05$, ** χ^2 – внутри группы $< 0,05$.

Проведен анализ характера моторных нарушений ВО ЖКТ в зависимости от степени ожирения (рисунок 4.4).

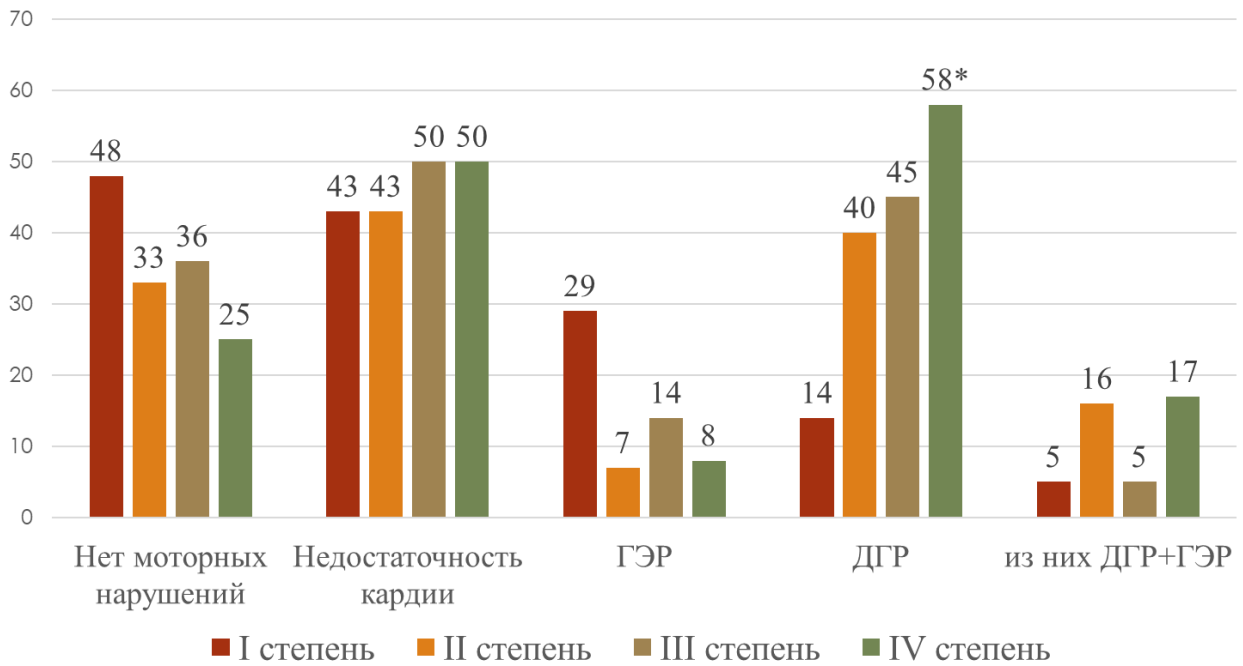


Рисунок 4.4 – Моторные нарушения ВО ЖКТ у детей основной группы в зависимости от степени ожирения (%), (* $\chi^2_{I-IV} < 0,05$)

Установлено, что с увеличением степени ожирения количество различных видов рефлюксов увеличивается: с 53% при I степени до 75% при IV степени. Имеется тенденция к увеличению количества детей с недостаточностью кардии (с 43% при I степени до 50% при IV степени), ДГР (с 14% при I степени до 50% при IV степени), $p < 0,05$).

4.2 Морфологические особенности слизистой оболочки желудка

При анализе степени активности воспалительного процесса в желудке у детей обеих групп чаще регистрировалась умеренная степень активности (66% и 64%), при этом у детей основной группы статистически значимо чаще, чем в группе сравнения регистрировался гастрит слабой степени активности (19% и 6% соответственно, $p < 0,05$), тогда как в группе сравнения чаще выявлялась высокая степень активности (16% и 30% соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 4.5).

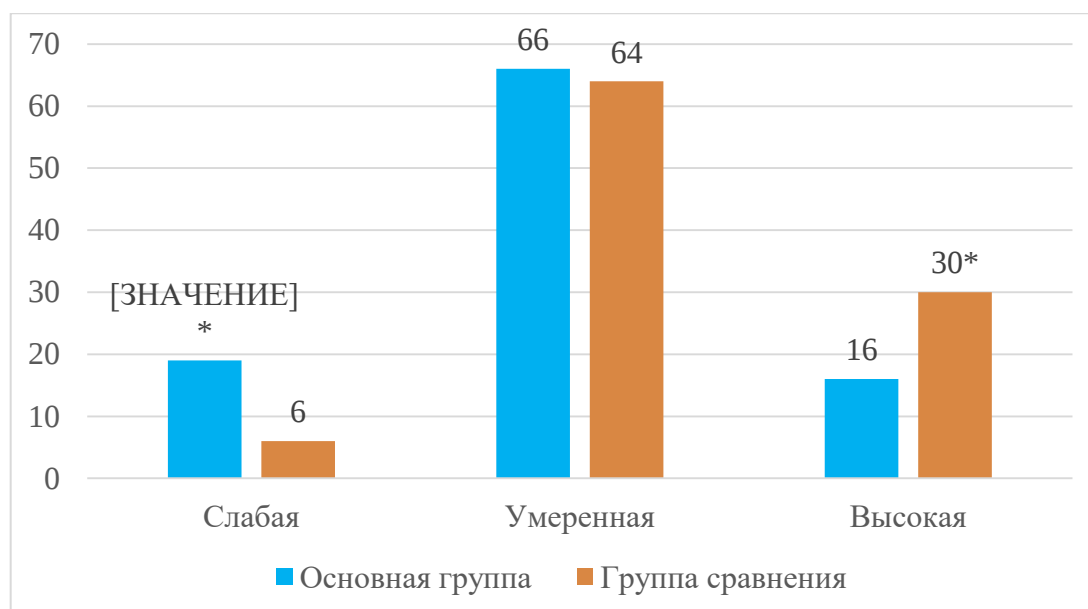


Рисунок 4.5 – Степень активности хронического гастрита у обследованных детей (%), (*р между группами <0,05)

Изучена степень активности гастрита в зависимости от пола и возраста детей (таблицы 4.9 – 4.10).

Таблица 4.9 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от пола детей абс. (%)

Степень активности хронического гастрита	Основная группа		Группа сравнения	
	Мальчики n=48	Девочки n=29	Мальчики n=43	Девочки n=30
Слабая	12(25)*	3(10)	3(7)	1(3)
Умеренная	30(63)	20(69)	23(53)	24(80)
Высокая	6 (13)	6(21)	17(40)***	5(17)

Примечание: * χ^2 между группами <0,05, ** χ^2 – внутри группы <0,05.

Независимо от группы, как у мальчиков, так и у девочек чаще отмечалась умеренная степень активности. Слабая степень активности хронического гастрита регистрировалась у мальчиков чаще, чем у девочек независимо от группы, причем

у мальчиков внутри основной группы она выявлялась достоверно чаще, чем у девочек (25% и 7% соответственно, $p<0,05$). Установлено, что у мальчиков основной группы высокая степень активности отмечалась значительно реже не только по сравнению с девочками, но и по сравнению с мальчиками группы сравнения, причем межгрупповые различия данного показателя были статистически значимы. Важно отметить, что в группе сравнения у девочек высокая степень активности воспалительного процесса регистрировалась достоверно реже, чем у мальчиков (17% и 40%, $p<0,05$), и реже, чем у девочек основной группы, хотя значения не имели статистически значимых различий (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от возраста детей абс. (%)

Степень активности хронического гастрита	Основная группа		Группа сравнения	
	7–11 лет n = 29	12–17 лет n = 48	7–11 лет n = 21	12–17 лет n = 52
Слабая	8(28)*	7(15)	0	3(6)
Умеренная	18(62)	32(67)	11(52)	35(67)
Высокая	3(10)	9(19)	10(48)*	14(27)

Примечание: * $p<0,05$.

Как видно из таблицы 4.10, в возрастной подгруппе 7–11 лет слабая степень активности хронического гастрита регистрировалась у 28% детей основной группы и не выявлялась в группе сравнения, тогда как высокая степень активности у больных данного возраста из основной группы отмечалась достоверно реже, чем в группе сравнения (соответственно 10% и 48%, $p<0,05$).

В возрастной подгруппе 12-17 лет достоверных различий по изучаемым показателям выявлено не было, однако высокая степень активности гастрита в

основной группе регистрировалась несколько реже, чем в группе сравнения (19% и 27%, $p>0,05$).

Был проведен анализ зависимости степени активности воспалительного процесса от характера моторно-эвакуаторных нарушений (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от вида рефлюкса абс. (%)

Вид рефлюкса	Основная группа n=78			Группа сравнения n=73		
	Степень активности хронического гастрита			Степень активности хронического гастрита		
	Слабая n=15	Умеренная n=51	Высокая n=12	Слабая n=4	Умеренная n=47	Высокая n=22
Нет рефлюкса	8(53)	15(29)	5(42)	1(25)	26(55)	16(73)
ГЭР+	3(20)	7(14)	2(16)	0	7(15)	1(5)
ДГР+	4(27)	20(39)*	5(42)*	1(25)	7(15)	0
ДГР+ГЭР+	0	9(18)	0	2(50)	7(15)	5(22)

Примечание: * $p \chi^2$ между группами $<0,05$.

Установлено, что статистически значимо чаще у детей основной группы при наличии признаков ДГР достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявляется умеренная (39% и 15%, $p<0,05$) степень активности ХГ, тогда как высокая степень регистрировалась исключительно в основной группе (42% и 0% соответственно). Полученные данные согласуются с данными отечественной литературы [50] и свидетельствует о том, что у детей с ожирением под воздействием щелочного рефлюктата развиваются более выраженные морфологические проявления воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.

Достоверных различий между характером воспалительных изменений, степенью и длительностью ожирения получено не было (таблицы 4.12 – 4.13).

Таблица 4.12 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от степени ожирения, абс.(%)

Степень активности хронического гастрита	Степень ожирения			
	I n=19	II n=27	III n=22	IV n=10
Слабая	3(16)	7(26)	4(18)	1(10)
Умеренная	12(63)	17(63)	15(68)	7(70)
Высокая	4(21)	3(11)	3(14)	2(20)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Таблица 4.13 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от длительности ожирения абс. (%)

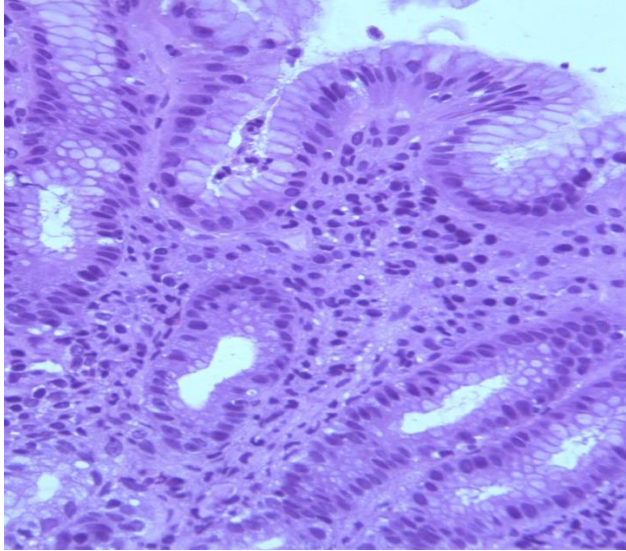
Степень активности хронического гастрита	Длительность ожирения		
	менее 2-х лет n=17	2–5 лет n=20	более 5 лет n=41
Слабая	3(18)	3(15)	9(22)
Умеренная	11(65)	13(65)	27(66)
Высокая	3(18)	4(20)	5(12)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

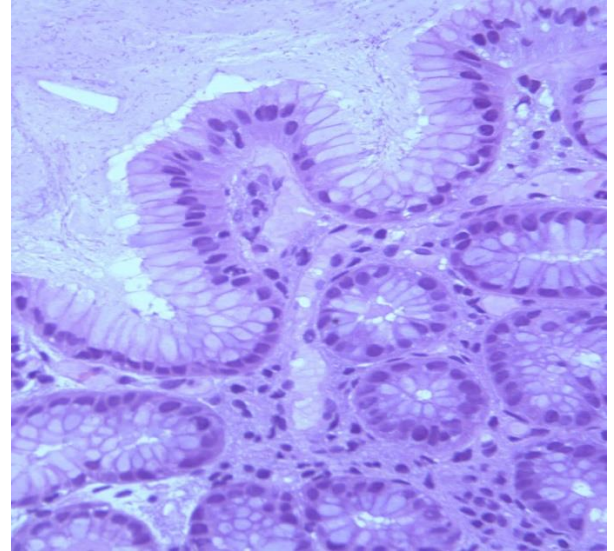
Независимо от степени ожирения и его длительности преобладала умеренная степень активности гастрита. У детей с продолжительностью болезни 5 и более лет высокая степень регистрировалась несколько реже, чем слабая (12% и 22%), тогда как при длительности ожирения < 2 лет обе эти степени активности отмечались с одинаковой частотой (по 18%).

В морфологическом описании биоптатов при гистологическом исследовании материала оценивалась выраженность воспалительных изменений различного характера, выявлялась инфильтрация собственной пластинки и эпителия в состав которой входили плазматические клетки, лимфоциты,

макрофаги, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, утолщение стенок кровеносных капилляров, отечная и расширенная собственно мышечная пластинка слизистой, ее фиброзирование (рисунок 4.6).



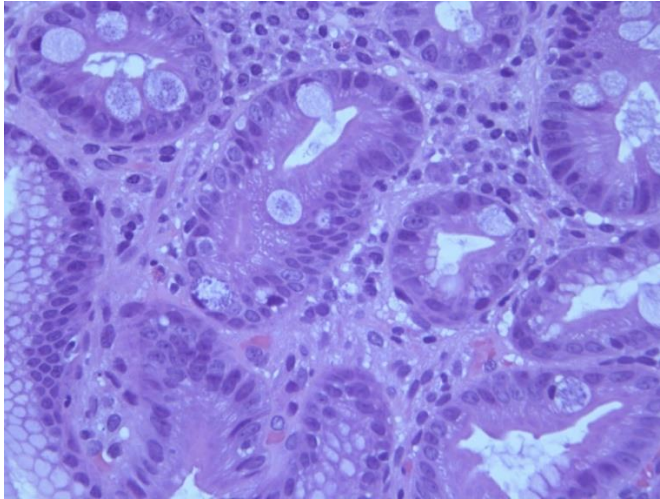
А. Умеренно выраженная плазмоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки



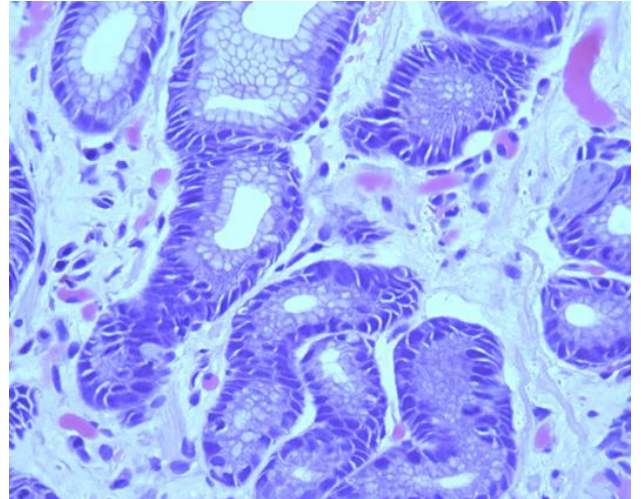
В. Диффузная плазмоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки с примесью сегментоядерных лейкоцитов, лимфоидный фолликул с реактивным центром

Рисунок 4.6 – Патоморфологическая характеристика биоптатов антрального отдела желудка при воспалительных изменениях на фоне хронического гастрита (окраска гематоксилином и эозином. Ув. X40)

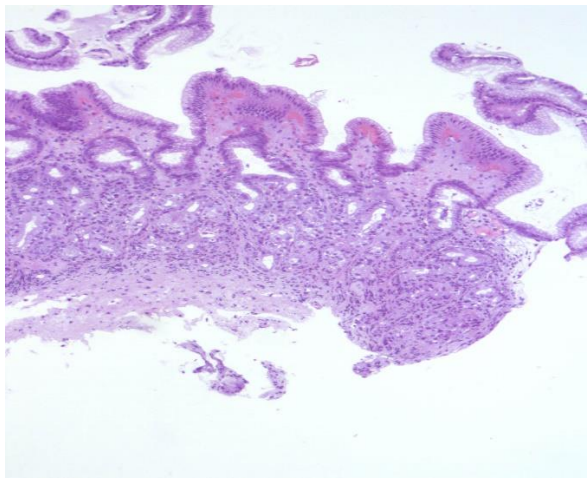
При оценке дисрегенераторных и дистрофических изменений (нарушение клеточного обновления) выявлялось изменение ямок, уплощение эпителия, замещение специализированных клеток на высокопризматические с базофильной цитоплазмой, похожие на кишечный эпителий, диффузная и очаговая клеточная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, наличие «бокаловидных» клеток и в небольшом количестве клеток Панета, а также очаговая фовеолярная гиперплазия с удлинением ямок, наличием ветвистых валиков на фоне эрозивно-язвенного процесса (рисунок 4.7).



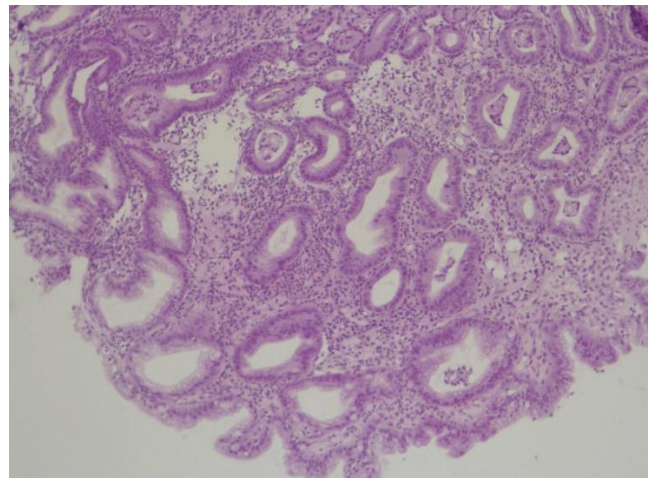
А. Хронический неактивный гастрит антрального отдела желудка с очаговой кишечной метаплазией. В покровно-ямочном эпителии бокаловидные и каемчатые клетки. В собственной пластинке воспалительная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток



Б. Реактивная гастропатия, химический гастрит на фоне ДГР. Извитые желудочные ямки, реактивные изменения покровно-ямочного эпителия, уменьшение толщины поверхностного муцина



В. Атрофический гастрит антрального отдела желудка



Г. Очаговая фовеолярная гиперплазия на фоне эрозивно-язвенного процесса

Рисунок 4.7 – Патоморфологическая характеристика биоптатов антрального отдела желудка при дисрегенераторных изменениях на фоне хронического гастрита и эрозивно-язвенном поражении (окраска гематоксилином и эозином.

Ув. X40,60)

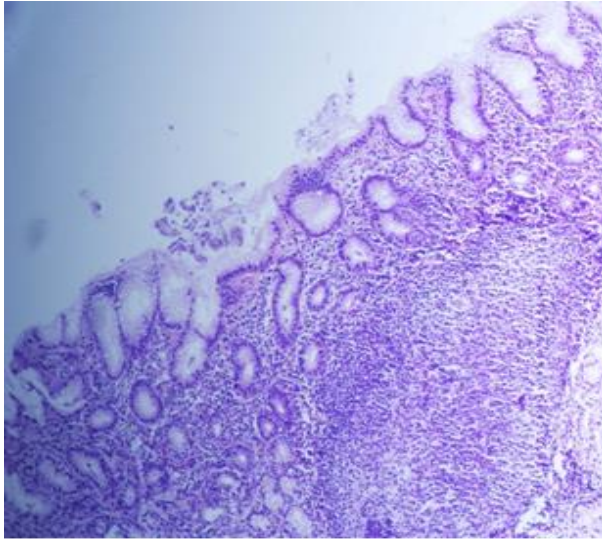
Проведен анализ микроскопических изменений СО антрального отдела желудка (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Микроскопические признаки структурной перестройки СО антрального отдела желудка при хроническом гастрите абс. (%)

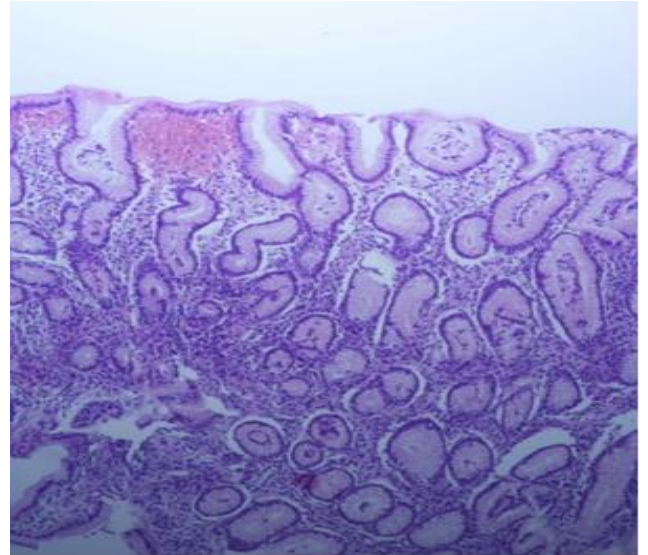
Признак	Основная группа n=78	Группа сравнения n=73
Поверхностный хронический неактивный гастрит	47(60)	37(50)
Кишечная метаплазия	5(6)	10(14)
Очаговая деструкция желез	9(12)	15(21)
Фовеолярная гиперплазия	10(13)	10(14)
Фиброз	5(6)	1(1)
Атрофия желез	2(3)	0

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

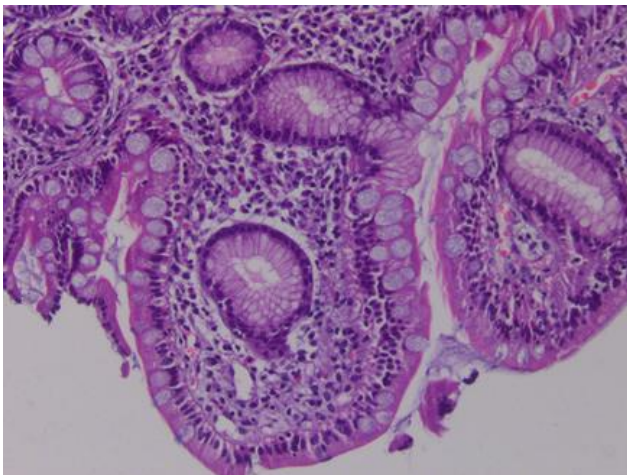
Как видно из представленной таблицы, микроскопические признаки структурной перестройки СО антрального отдела желудка несколько чаще отмечались у детей группы сравнения, и проявлялись они в виде кишечной метаплазии, очаговой деструкции желез, фовеолярной гиперплазии. Достоверных различий по частоте выявления данных изменений в сравниваемых группах выявлено не было, однако признаки фиброза и атрофии желез были более характерны для больных основной группы (рисунок 4.8).



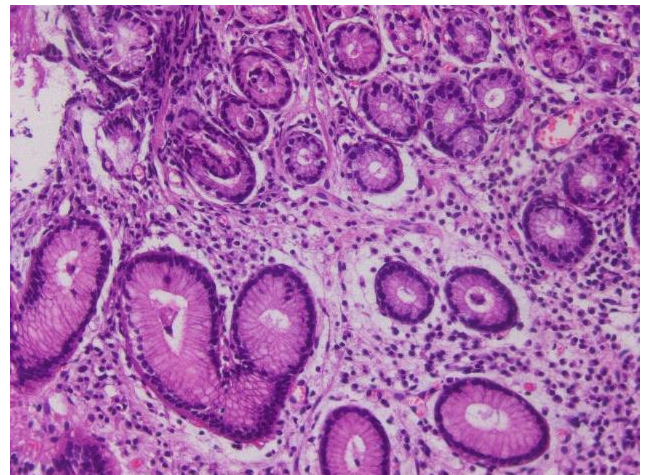
А. Хронический гастрит умеренной степени активности (дисрегуляторная перестройка покровно-ямочного эпителия, лимфоидные фолликулы с центрами размножения в собственной пластинке)



Б. Хронический гастрит высокой степени активности (отек, полнокровие, очаговые диапедезные кровоизлияния, очаговая атрофия желез, выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки)



В. Умеренно активный гастрит с полной кишечной метаплазией Нр+++



Г. Хронический гастрит слабой степени активности (Нр++)

Рисунок 4.8 – Патоморфологическая характеристика биоптатов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите различной степени активности и хеликобактеризе (окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100)

Таким образом, на основании проведенного эндоскопического исследования ВО ЖКТ установлено:

– у детей основной группы эзофагит диагностировался статистически значимо реже, а поражение ДПК – чаще, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$). В обеих группах эзофагит чаще выявлялся у мальчиков, причем в группе сравнения достоверно чаще, чем в основной группе.

– неэрозивно-язвенные воспалительные изменения ВО ЖКТ у мальчиков с ожирением регистрировались чаще, чем у девочек;

– частота диагностики эзофагита по мере увеличения степени ожирения значимо уменьшалась, тогда как частота эрозивно-язвенных поражений ДПК с увеличением степени ожирения – увеличивалась;

– воспалительные, включая эрозивно-язвенные, поражения слизистой оболочки ВО ЖКТ чаще определялись у детей старшего школьного возраста (12–17 лет);

– эрозивно-язвенные поражения желудка и 12 п кишки в основной группе регистрировались исключительно у девочек, тогда как в группе сравнения – чаще у лиц мужского пола;

– отмечается тенденция к росту числа моторно-эвакуаторных нарушений по мере увеличения степени ожирения (с 52% при I степени до 75% при IV степени): НК – с 43% до 50% и ДГР – с 14% до 50% ($p < 0,05$);

– у детей основной группы чаще регистрировалось поражение антрального отдела, тогда как в группе сравнения – тела желудка;

– у детей основной группы статистически значимо чаще, чем в группе сравнения регистрировался гастрит слабой степени активности, тогда как в группе сравнения чаще выявлялась высокая степень активности ($p < 0,05$);

– слабая степень активности ХГ у мальчиков отмечалась чаще, чем у девочек независимо от группы, причем внутри основной группы у мальчиков достоверно чаще, чем у девочек ($p < 0,05$);

– у мальчиков основной группы высокая степень активности ХГ отмечалась реже не только по сравнению с девочками, но и по сравнению с мальчиками группы сравнения, причем межгрупповые различия данного показателя были статистически значимы ($p < 0,05$). У девочек основной группы высокая степень

активности воспалительного процесса регистрировалась несколько чаще, чем у девочек группы сравнения, хотя значения и не имели статистически значимых различий.

ГЛАВА 5. МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

5.1 Степень обсемененности *H. pylori* и ее взаимосвязь с морфофункциональным состоянием желудка

При патоморфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей основной группы статистически значимо чаще определялся *H. pylori* (53% и 32% соответственно, $p < 0,05$), (рисунок 5.1).

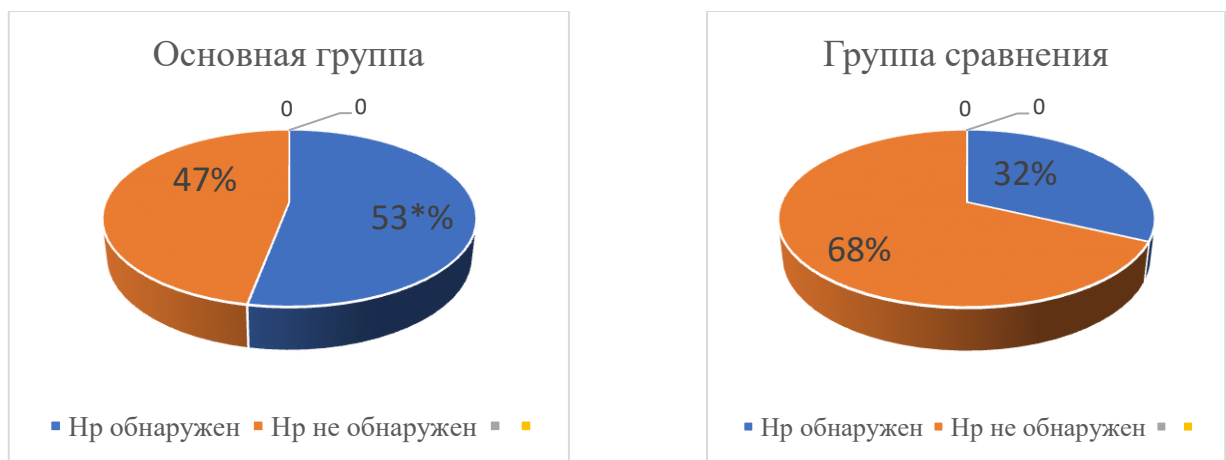


Рисунок 5.1 – Частота выявления *H. pylori* у обследованных детей (%), * $p < 0,05$

Наличие *H. pylori* было подтверждено у 41 ребенка из 78 с ожирением (53%) и у 23 ребенка из 73 с нормальной массой тела (32%) двумя методами (бактериологический метод и Хелик[®]-тест).

В основной группе *H. pylori* чаще выявлялся у девочек, в группе сравнения – у мальчиков. При этом, у девочек основной группы *H. pylori* диагностировался статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (60% и 23% соответственно, $p < 0,05$), тогда как между мальчиками достоверных различий выявлено не было (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Частота выявления *H. pylori* в зависимости от пола абс. (%)

Группа	Основная n=78		Сравнения n=73	
	Мальчики n=48	Девочки n=30	Мальчики n=43	Девочки n=30
Hp+	23(48)	18(60)*	16(37)	7(23)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$.

Установлено, что у детей основной группы независимо от возраста обсемененность Hp регистрировалась чаще, чем в группе сравнения, причем в возрастной подгруппе 12-17 лет эти различия были статистически значимые (55% и 33% соответственно, $p<0,05$) (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Частота выявления *H. pylori* в зависимости от возраста абс. (%)

Группа	Основная n=78		Сравнения n=73	
	7-11 лет n=29	12-17 лет n=49	7-11 лет n=19	12-17 лет n=54
Hp+	14(48)	27(55)*	5(26)	18(33)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$.

У детей основной группы чаще, чем в группе сравнения выявлялась невысокая (1 степень) обсемененности *H. pylori* (51% и 48% детей) и реже – высокая (3 степень) (18% и 30% детей соответственно), различия статистически незначимы ($p>0,05$) (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка абс. (%)

Степень обсемененности	Основная группа n=41	Группа сравнения n=23
1	21(51)	11(48)
2	13(16)	5(22)
3	7(18)	7(30)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Проведен анализ обсемененности Нр у детей основной группы в зависимости от степени ожирения (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Частота обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей основной группы в зависимости от степени ожирения абс. (%)

	Степень ожирения			
	I n=19	II n=27	III n=22	IV n=10
Нр обнаружен	8(42)	13(48)	13(59)	7(70)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Как видно из представленной таблицы, с увеличением степени ожирения увеличивается частота обсемененности СО антрального отдела желудка Нр – с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения.

Установлена тенденция к повышению степени обсемененности НР по мере увеличения степени ожирения (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Частота степени обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей основной группы в зависимости от степени ожирения, абс. (%)

Степень обсемененности Hr	Степень ожирения			
	I n=19	II n=27	III n=22	IV n=10
Hr не обнаружен	12(63)	14(52)	9(41)	3(30)
1 степень	6(32)	6(22)	6(27)	3(30)
2 степень	1(5)	3(11)	5(23)	3(30)
3 степень	0	4(15)	2(9)	1(10)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Установлено, что воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка в обеих группах регистрировались исключительно при наличии Hr, при этом отсутствие признаков гастрита у детей основной группы при Hr- отмечалось в три раза чаще, чем в группе сравнения (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Частота воспалительных и эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от обсемененности Hr, абс. (%)

Признак	Основная группа		Группа сравнения	
	Hr- n=37	Hr+ n=41	Hr- n=50	Hr+ n=23
ХГ-	9(24)	0	4(8)	0
ХГ+	22(59)	32(78)	37(74)	18(78)
Эрозивный гастрит	5(14)	7(17)	7(14)	4(18)
Язва желудка	1(3)	1(3)	2(4)	1(4)

Примечание: $p\chi^2 > 0,05$.

Эрозивный гастрит и язва желудка в обеих группах выявлялись с одинаковой частотой независимо от наличия Нр.

Была проанализирована взаимосвязь степени активности ХГ и обсемененности Нр (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Характеристика степени обсемененности *H. pylori* при различной степени активности хронического гастрита у детей абс. (%)

Степень обсемененности Нр	Основная группа n=78			Группа сравнения n=73		
	Степень активности ХГ			Степень активности ХГ		
	1 Слабая n=15	2 Умеренная n=51	3 Высокая n=12	4 Слабая n=4	5 Умеренная n=47	6 Высокая n=22
Нр не обнаружен	14(93) ^В	21(41)	3(25)	2(50)	39(83)	9(41)
1	0	19(37)*	2(17)	1(25)	6(13)	4(18)
2	0	8(16)	4(33)	0	2(4)	3(14)
3	1(7)	3(6)	3(25) ^а	1(25)	0	6(27) ^б

Примечание: * $p \chi^2$ между группами $<0,05$, ^а $p \chi^2 <0,05$ отличие от подгруппы со слабой степенью активности ХГ, ^б $p \chi^2 <0,05$ отличие от подгруппы с умеренной степенью активности ХГ, ^В $p \chi^2 <0,05$ отличие от подгруппы с высокой степенью активности ХГ.

В основной группе при слабой степени активности хронического гастрита отсутствие Нр регистрировалось достоверно чаще, чем при высокой (93% и 25%), тогда как 3 степень обсемененности, наоборот, чаще при высокой (25% и 7%). В группе сравнения достоверной взаимосвязи степени обсемененности Нр и степени активности хронического гастрита выявлено не было.

Анализ воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки ДПК на фоне *H. pylori* инфекции представлен в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Воспалительные и эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки ДПК в зависимости от обсемененности *H. pylori* абс. (%)

	Основная группа		Группа сравнения	
	Нр- n=37	Нр+ n=41	Нр- n=50	Нр+ n=23
Бульбит	9(24)*	26(63)	22(44*)	16(70)
Дуоденит	16(43)	26(63)	16(32)	11(48)
Эрозивный дуоденит	1(3)	2(5)	4(8)	2(9)
Язва ДПК	1(3)	1(3)	4(8)	3(13)

Примечание: * $p < 0,05$ внутри групп.

Бульбит статистически значимо чаще выявлялся у детей с Нр+, причем как в основной группе (63% и 24%, $p < 0,05$), так и в группе сравнения (70% и 44%, $p < 0,05$). В обеих группах при инфицировании Нр-инфекцией отмечалась тенденция к увеличению частоты регистрации дуоденита, увеличивалась частота эрозивных изменений СО ДПК. При этом в группе сравнения язва ДПК чаще выявлялась при Нр+ (13% и 3%, $p > 0,05$), тогда как в основной группе она диагностировалась реже, а ее частота не зависела от наличия Нр.

Проанализирована взаимосвязь частоты выявления Нр от наличия моторно-эвакуаторных нарушений (ГЭР и ДГР), (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Обсемененность СО антрального отдела желудка *H. pylori* в зависимости от типа рефлюкса абс. (%)

Н. pylori	Основная группа n=78		Группа сравнения n=73	
	ГЭР- n=66	ГЭР+ n=12	ГЭР- n=65	ГЭР+ n=8
Нр+	35(53)*	6(50)	19(29)	4(50)

Продолжение таблицы 5.9

H. pylori	Основная группа n=78		Группа сравнения n=73	
	ГЭР- n=66	ГЭР+ n=12	ГЭР- n=65	ГЭР+ n=8
	ДГР- n=49	ДГР+ n=29	ДГР- n=65	ДГР+ n=8
Нр+	25(51)	16(55)*	23(35)	1(12)

Примечание: *р $\chi^2 < 0,05$ между группами.

Установлено, что у детей основной группы при отсутствии как ГЭР, так и ДГР Нр выявлялся статистически значимо чаще, чем в группе сравнения.

Проанализирован характер морфологических изменений СО желудка в зависимости от наличия H. pylori (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка абс. (%)

Признак	Основная группа		Группа сравнения	
	Нр- n=37	Нр+ n=41	Нр- n=50	Нр+ n=23
Норма	25(68)	22(54)	31(62)	6(26)
Кишечная метаплазия	2(5)	3(7)	6(12)	4(17)
Очаговая деструкция желез	2(5)	7(17)	7(14)	8(35)
Фовеолярная гиперплазия	4(11)	6(15)	6(12)	4(17)

Продолжение таблицы 5.10

Признак	Основная группа		Группа сравнения	
	Hp- n=37	Hp+ n=41	Hp- n=50	Hp+ n=23
Фиброз	4(11)	1(2)	0	1(4)
Атрофия желез	0	2(5)	0	0

Примечание: * $p \chi^2 > 0,05$.

При наличии Hp+ в обеих группах отмечается увеличение частоты выявления структурной перестройки слизистой оболочки желудка (кишечной метаплазии, очаговой деструкции желез, фовеолярной гиперплазии). Фиброз в основной группе чаще выявлялся у Hp-негативных детей, тогда как в группе сравнения – только у 1 ребенка (4%) с Hp+. Атрофия желез диагностирована исключительно у 2 детей основной группы с Hp+ (5%).

5.2 Характеристика микробиоты слизистой оболочки желудка полученной путем аппликации с использованием диагностического зонда и выполнения биопсии

Проведено сравнительное изучение характера обсемененности СО антрального отдела желудка, полученного в результате использования различных эндоскопических методов забора материала – аппликации и выполнения биопсии (рисунки 5.2 – 5.3).

**Эндоскопический метод забора – аппликация
(Endoscopic sampling method – application)**

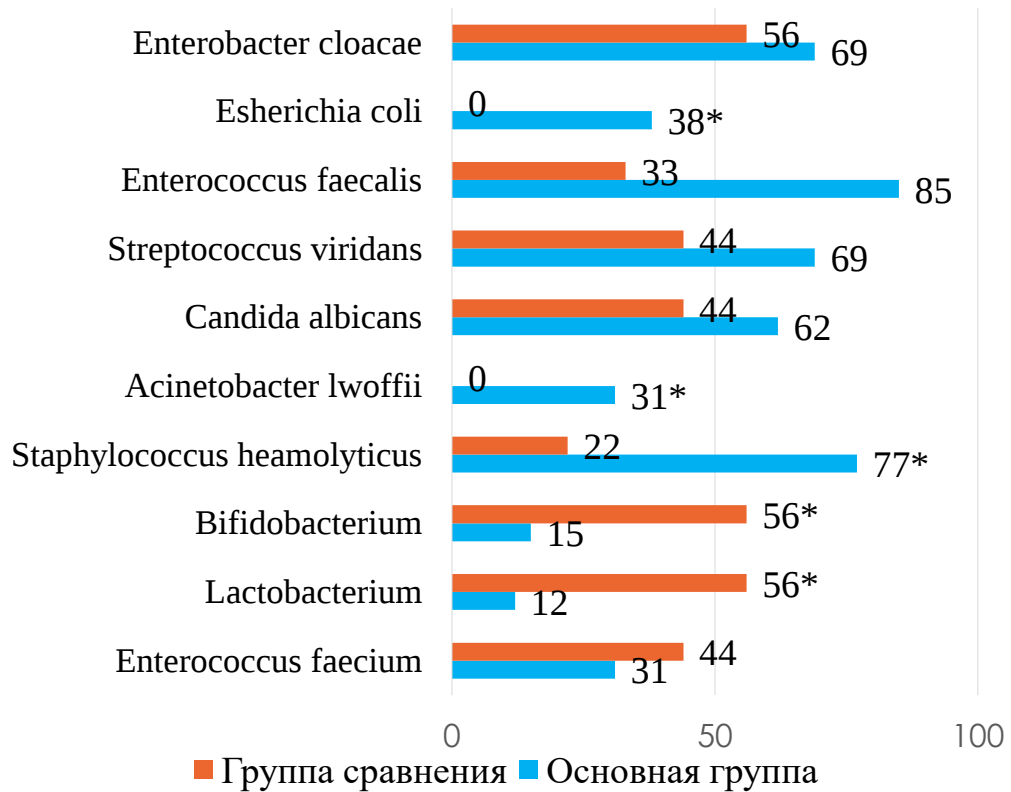


Рисунок 5.2 – Частота характера высева со слизистой оболочки антрального отдела желудка (эндоскопический метод забора – аппликация), (%), * $p < 0,05$

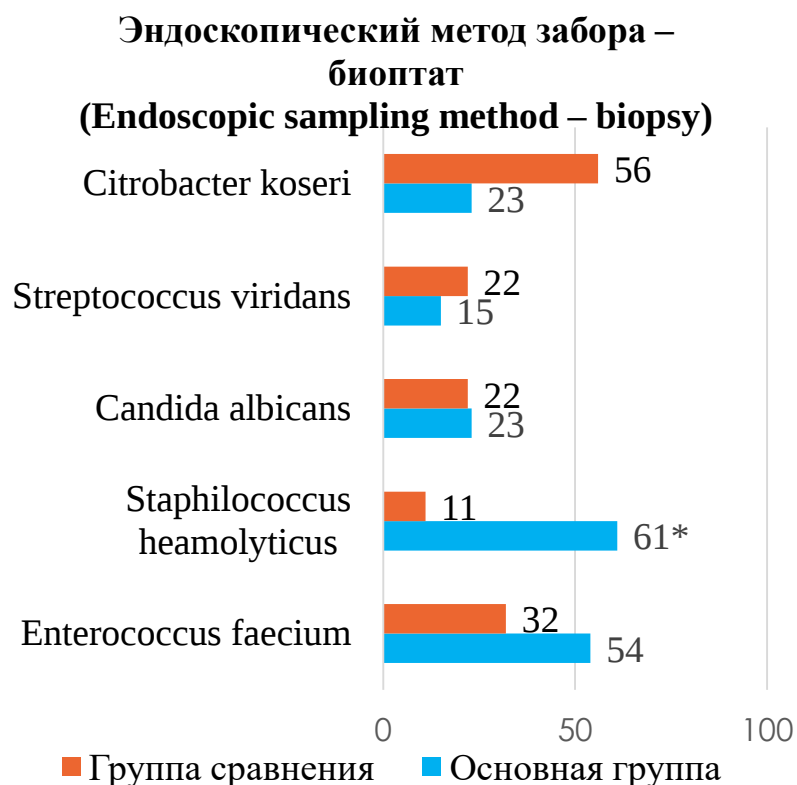


Рисунок 5.3 – Характер обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка (эндоскопический метод забора – биоптат), (%), * $p < 0,05$

Установлено, что у детей в основной группе методом аппликации статистически значимо чаще высевались условно-патогенные микроорганизмы в более разнообразном видовом составе: *S. heamolyticus* (77% и 22%), *A. lwoffii* (31% и 0%), *E. coli* (38% и 0%) ($p < 0,05$), *Candida albicans* (62% и 44%), *Streptococcus faecalis* (85% и 33%) ($p > 0,05$), анаэробные микроорганизмы (69% и 56%, $p > 0,05$), нормальная микрофлора желудка *E. Faecium* (31% и 44%, $p > 0,05$), а также имеется выраженное снижение высева индигенной микрофлоры: *Lactobacterium* (12% и 56%) и *Bifidobacterium* (15% и 61%) ($p < 0,05$).

При посеве биоптата в основной группе также статистически значимо чаще определялись условно-патогенные микроорганизмы *S. heamolyticus* (61% и 11%, $p < 0,05$), *Candida* (23% и 22%, $p > 0,05$). Анаэробные микроорганизмы чаще

высеивались в группе сравнения (23% и 56%, $p>0,05$) и не получено высева индигенной микрофлоры.

Проведен сравнительный анализ характера высева микробиоты в зависимости от наличия обсемененности Нр у наблюдаемых детей с использованием различных видов забора биологического материала (метод аппликации и биоптат) (рисунки 5.4 – 5.5).

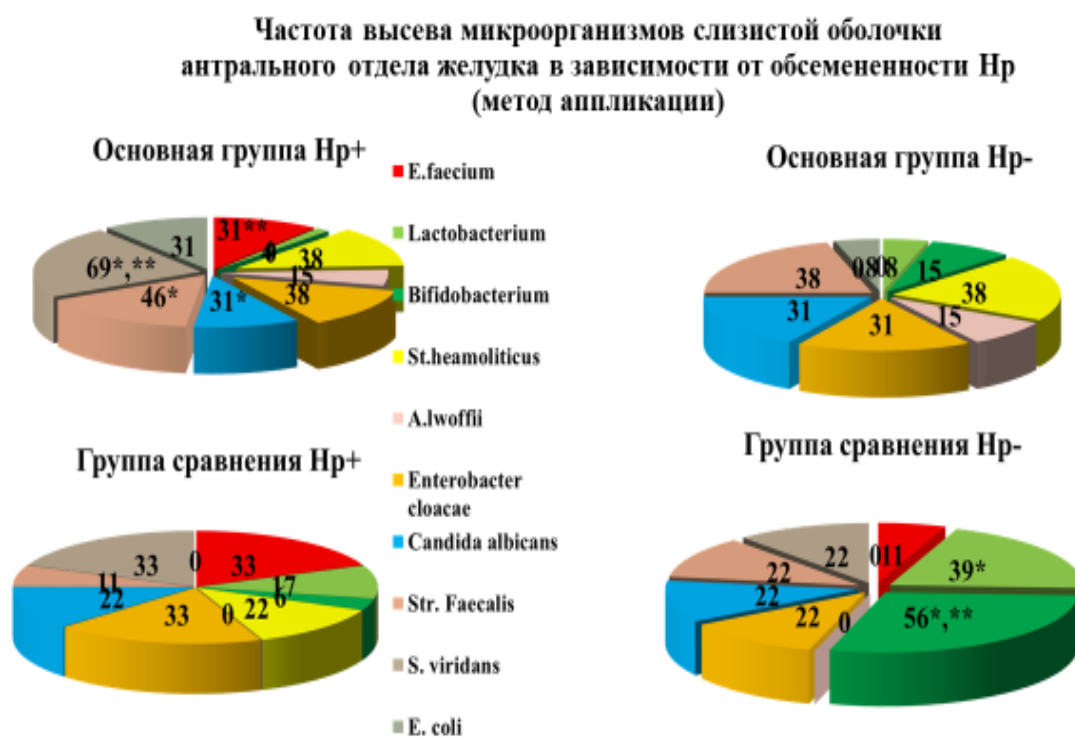


Рисунок 5.4 – Частота высева различных видов микрофлоры слизистой оболочки антрального отдела желудка и Нр (метод аппликации), (%), * $p_{\chi^2} < 0,05$

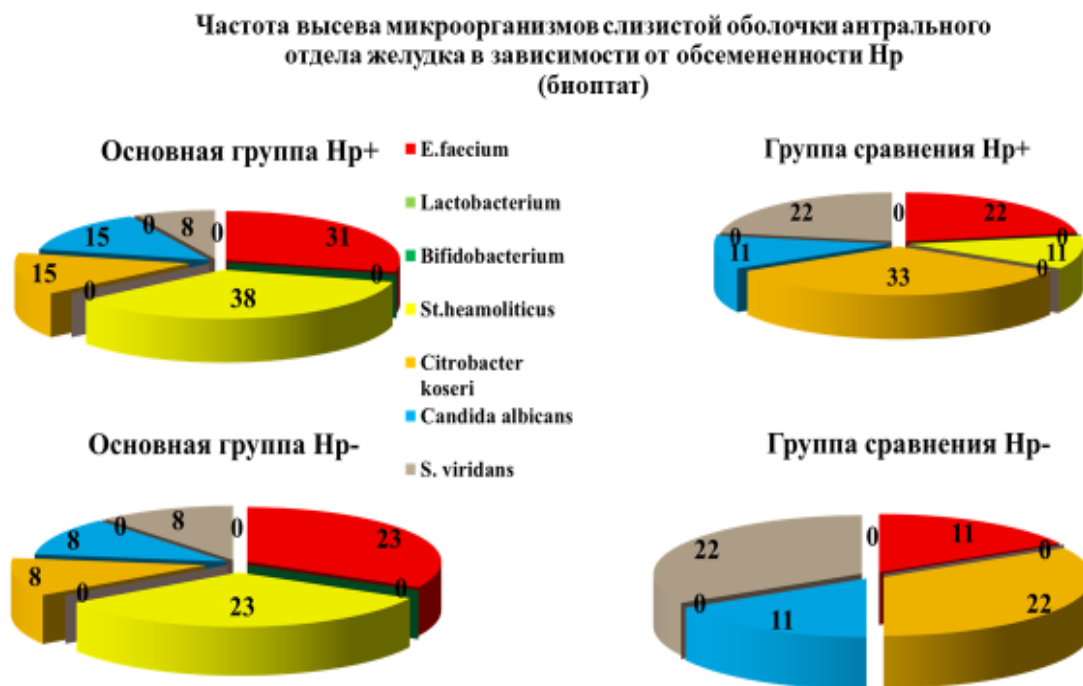


Рисунок 5.5 – Сравнительный анализ высева микрофлоры слизистой оболочки антрального отдела желудка и Нр (биоптат), (%), * $p \chi^2 > 0,05$

В основной группе при использовании метода аппликации выявлен достоверно более высокий рост *E. Faecium* (31% и 0%), *S. viridans* (69% и 0%) и *Streptococcus faecalis* (46% и 11%) у Нр позитивных детей ($p < 0,05$). Также, у детей основной группы достоверно чаще выявлялся рост *E. coli*, а также условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*, причем как при Нр+, так и при Нр-. Важно отметить, что у Нр-позитивных детей как основной группы, так и группы сравнения выявлено достоверное снижение высева *Lactobacterium* (4% и 8%) и *Bifidobacterium* (0% и 15%) ($p < 0,05$). При этом высев *Candida albicans* в обеих группах от наличия Нр не зависел (по 31% – в основной группе, по 22% – группе сравнения).

По данным исследования биоптата статистически значимых различий в микробном пейзаже желудка между группами выявлено не было, однако *E. Faecium*, анаэробные микроорганизмы, *S. heamoliticus* несколько чаще высеивались у Нр+ детей, тогда как *S. viridans* в основной группе определялся с одинаковой частотой независимо от наличия Нр, в группе сравнения –

исключительно при Нр+. Грибы рода *Candida* при данном методе забора биологического материала в основной группе в два раза чаще выявлялись у Нр-положительных детей, тогда как в группе сравнения данной закономерности выявлено не было.

Учитывая высокую частоту моторно-эвакуаторных нарушений в виде ДГР, был проведен сравнительный анализ характера высевов в зависимости от наличия щелочного рефлюкса (рисунки 5.6 – 5.7).

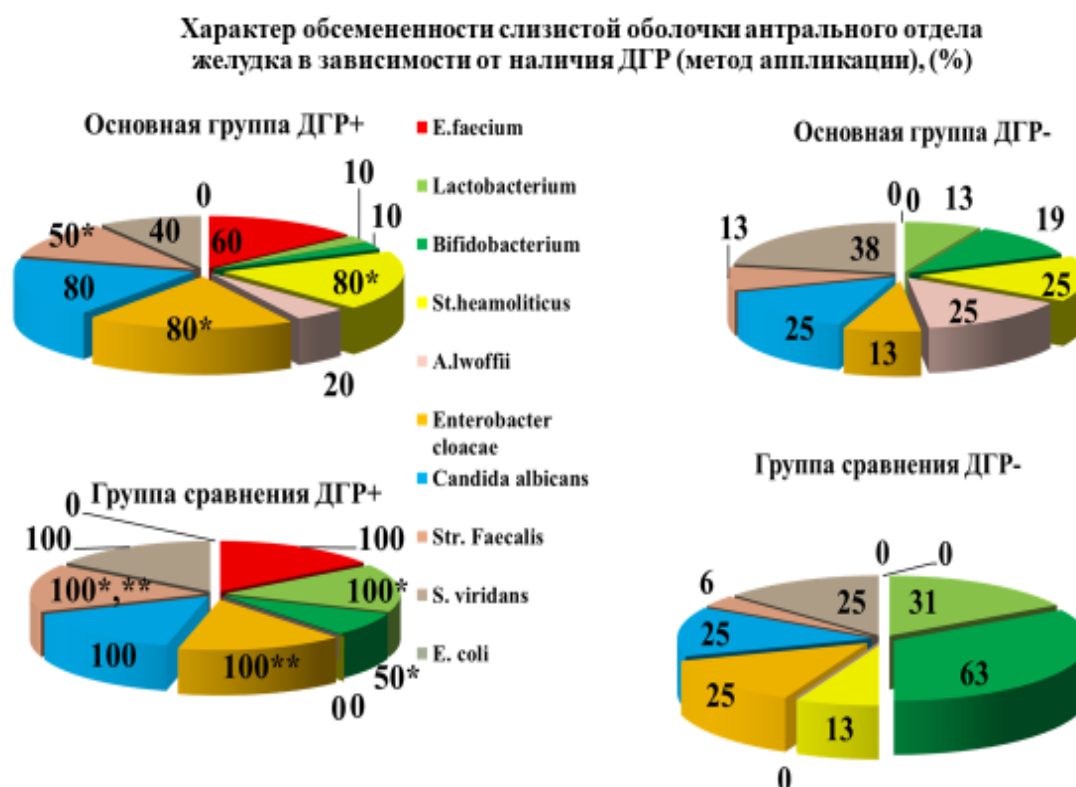


Рисунок 5.6 – Характер обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от дуоденогастрального рефлюкса (аппликация), (%), * $p < 0,05$, ** $p < 0,05$ между группами, * $p < 0,05$, ** $p < 0,05$ внутри групп

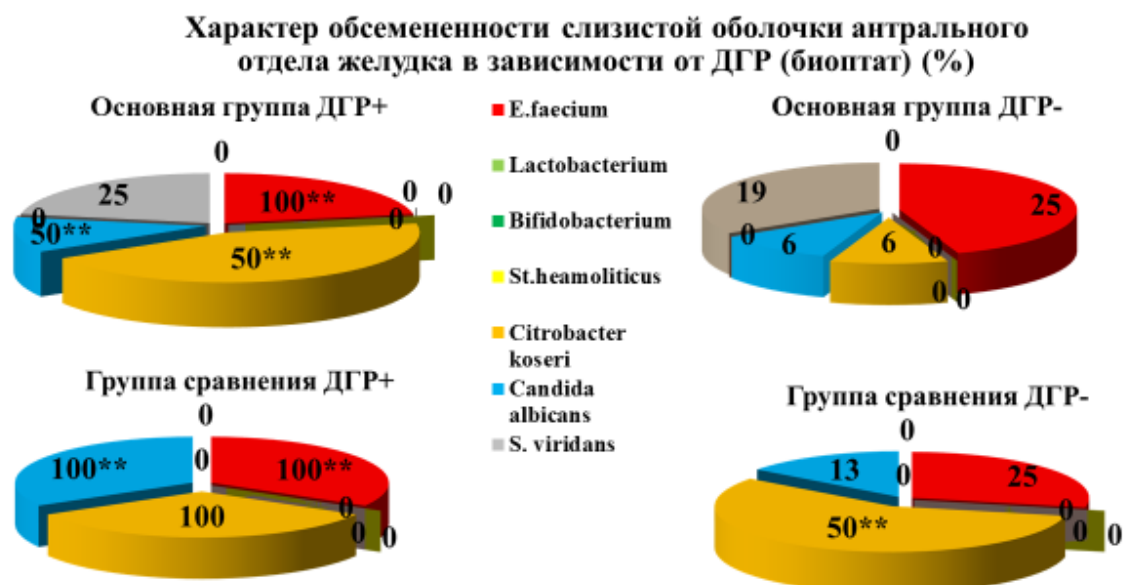


Рисунок 5.7 – Характер обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от дуоденогастрального рефлюкса (биоптат), (%), * $p < 0,05$ между группами, ** $p < 0,05$ внутри групп

Как видно из представленных рисунков, при наличии ДГР независимо от группы при аппликационном методе выявлен достоверно более высокий рост *Streptococcus faecalis*, грибов рода *Candida*, *S. viridans* и *Anaerob* (*Enterobacter cloacae*). Исключительно при наличии данного вида рефлюкса высеваются *E. Faecium*. При этом в основной группе при ДГР высеив *Streptococcus faecalis* был в два раза меньше, чем в группе сравнения (50% и 100%, $p < 0,05$). *S. heamoliticus* высевался у 80% детей основной группы с ДГР и не высевался у детей с ДГР из группы сравнения. Также у детей основной группы с ДГР отмечается более выраженное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*).

По данным посева биоптата *E. Faecium* у детей с ДГР высевался достоверно чаще независимо от группы. Анаэробные микроорганизмы (*Citrobacter koseri*) также высевались значительно чаще при наличии ДГР. Кроме того, при ДГР в обеих группах отмечался достоверно более высокий рост грибов рода *Candida*.

Таким образом:

- у детей основной группы статистически значимо чаще, чем в группе сравнения определялся *H. pylori* (53% и 32%, $p < 0,05$): с увеличением степени ожирения частота обсемененности СО антрального отдела желудка увеличивается – с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения;
- в основной группе при отсутствии Нр слабая степень активности хронического гастрита выявлялась достоверно чаще, чем высокая (93% и 25%), а при 3 степени обсемененности, наоборот, высокая (25% и 7%), тогда как в группе сравнения аналогичной закономерности выявлено не было;
- у детей основной группы независимо от возраста Нр определялся чаще, чем в группе сравнения, причем в подгруппе 12-17 лет эти различия были статистически значимы (55% и 33% соответственно, $p < 0,05$);
- в основной группе Нр статистически значимо чаще выявлялся при наличии ДГР (55% и 12%, $p < 0,05$);
- в основной группе частота обсемененности Нр при сочетании ДГР и ГЭР была выше, чем при их изолированном проявлении;
- эрозивно-язвенные изменения СО желудка в основной группе чаще были ассоциированы с Нр (57% и 43%), тогда как в группе сравнения они в 2 раза чаще регистрировались при Нр- (64% и 36%);
- при наличии Нр в обеих группах отмечается тенденция к увеличению частоты выявления структурной перестройки слизистой оболочки желудка, при этом атрофия желез диагностирована исключительно у детей основной группы при Нр+;
- у детей основной группы при посеве методом аппликации статистически значимо чаще высевались условно-патогенные микроорганизмы и в более разнообразном видовом составе, а также отмечалось более выраженное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*);
- у детей основной группы при посеве биоптата статистически значимо чаще определялись условно-патогенные микроорганизмы (*S. hemolyticus*, *Candida*), анаэробные микроорганизмы чаще высевались в группе сравнения и не получено высева индигенной микрофлоры;

- у детей основной группы независимо от обсемененности Нр достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявлялся рост *E.coli*, а также другой условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*;
- в основной группе у Нр позитивных детей выявлен достоверно более высокий рост *E.Faecium*, *S.viridans* и *Streptococcus faecalis*;
- у Нр-позитивных детей как основной группы, так и группы сравнения, выявлено достоверное снижение высева *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*, а высев *Candida albicans* в обеих группах от наличия Нр не зависел;
- при наличии ДГР независимо от группы выявлен достоверно более высокий рост *Streptococcus faecalis*, грибов рода *Candida*, *S. viridans* и *Anaerob.* Исключительно при наличии данного вида рефлюкса высевались *Streptococcus faecalis* и *Enterobacter cloacae*, одних из основных представителей фекальной микробиоты;
- у детей основной группы с признаками ДГР отмечалось более выраженное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*) не только по сравнению с ДГР-, но и по сравнению с группой сравнения;
- отмечается преимущество аппликационного способа забора биологического материала, так как он позволяет получить более разнообразный видовой состав микробиоты желудка;
- установлено негативное влияние хеликобактериоза на общий микробный пейзаж у детей обеих групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфофункциональное состояние ВО ЖКТ и микробиоценоз желудка у детей с ожирением и их взаимосвязь с развитием гормонально-метаболических нарушений до настоящего времени остаются малоизученными. Абсолютное большинство исследований, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвящено изучению характера воспалительных и моторно-эвакуаторных нарушений у взрослых пациентов, и акцент делается на такие заболевания, как ГЭРБ и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, НР-ассоциированные заболевания желудка и ДПК, основное количество статей посвящено изучению состояния микробиоценоза кишечника [1, 76, 83, 84, 128, 202]. Нарастание общей частоты заболеваемости ожирением наряду с ростом коморбидной патологии органов пищеварения, увеличение гастроэнтерологических жалоб и симптомов, как во взрослой, так и в детской популяции, делает целесообразным оценивать не только биохимические, гормональные, обменные, метаболические нарушения, но и обязательно комплексную оценку патологических изменений органов ЖКТ с морфологическим и микробиологическим подтверждением патологического процесса. В связи с этим, особый интерес представляет эндоскопическое, патоморфологическое, бактериоскопическое и микробиологическое комплексное исследование ВО ЖКТ у детей с ожирением с целью усовершенствования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Для реализации данной цели была изучена структура поражений ВО ЖКТ и особенности клинической симптоматики у детей с ожирением в зависимости от степени ожирения, длительности заболевания, возраста и пола. Проведено эндоскопически-морфологическое сопоставление состояния слизистой оболочки желудка у детей с ожирением и нормальной массой тела, разработано устройство и способ для эндоскопического забора внутрипросветного пристеночного содержимого желудка с целью изучения его микробиоценоза, оценена зависимость степени обсемененности *H. pylori* у детей с ожирением от степени ожирения, длительности заболевания, возраста и пола, определен качественный

состав микрофлоры желудка у детей с ожирением и проведен сравнительный анализ результатов посева, полученных различными методами забора биологического материала (аппликация и биоптат).

Было обследовано 164 ребенка в возрасте от 7 до 17 лет. Основную группу (85 человек) составили дети с экзогенно-конституциональным ожирением ($\text{SDS ИМТ} \geq 2$), группу сравнения – 79 детей с нормальной массой тела ($\text{SDS ИМТ} \pm 0,99$), соответствующего возраста и пола, проходивших в этот период обследование и/или лечение по поводу заболеваний органов ЖКТ. Большинство детей в обеих группах были подростками старшего школьного возраста (12-17 лет), преобладали лица мужского пола. Анализ предъявляемых жалоб показал, что дети основной группы достоверно реже жаловались на боли в животе (37% и 9%, $p < 0,05$), изжогу (6% и 19%, $p < 0,05$) и значительно чаще – на горечь во рту (38% и 8%, $p < 0,05$) и запоры (25% и 5%, $p < 0,05$). Установлены характерные различия продолжительности предъявляемых жалоб – у детей основной группы симптомы диспепсии в течение более 5 лет отмечались статистически значимо чаще, чем у детей группы сравнения (49% и 9%, $p < 0,05$), и значительно реже – не более 2-х лет (24% и 71%, $p < 0,05$). Анализ возрастных особенностей предъявляемых жалоб показал, что в основной группе, как в младшем школьном (7-11 лет), так и в старшем школьном возрасте (12-17 лет), достоверно чаще, чем в группе сравнения, отмечались жалобы на запоры (25% и 0% – 7-11 лет, 21% и 7% – 12-17 лет, $p < 0,05$) и горечь во рту (16% и 5% – 7-11 лет, 47% и 9% – 12-17 лет, $p < 0,05$), тогда как жалобы на боль в животе достоверно чаще регистрировались у детей младшей возрастной подгруппы, причем независимо от массы тела. Полученные данные, отражающие особенности клинической симптоматики и ее продолжительности, свидетельствуют о длительном течении патологического процесса у детей с ожирением и его малосимптомности, что значительно затрудняет своевременную диагностику. В связи с этим целесообразно проведение комплекса диагностических мероприятий для исключения формирования и прогрессирования воспалительных и функциональных

нарушений органов пищеварения у детей с ожирением уже в младшем школьном возрасте.

Установлено, что у детей основной группы достоверно чаще выявлялась отягощенная наследственность по ожирению (68% и 6%), сахарному диабету 2 типа (22% и 15%) и заболеваниям сердечно-сосудистой системы (29% и 13%), что согласуется с данными зарубежных и указывает на то, что формирование ожирения происходит на фоне взаимодействия как генетических, так и средовых факторов, а семейная предрасположенность к ожирению подтверждает не только генетическую основу реализации заболевания, но и указывает на высокую вероятность реализации в семье определенных стереотипов пищевого поведения и характера физической нагрузки [176]. Согласно литературным данным, существенный вклад в формирование ожирения у ребенка вносит наследственная отягощенность по заболеваниям обменного характера, болезням сердечно-сосудистой системы [54]. Статистически достоверных различий по заболеваниям органов ЖКТ, гепатобилиарной системы и ПЖ, а также заболеваниям ЩЖ не выявлено.

Среди сопутствующих заболеваний у детей основной группы достоверно чаще выявлялась патология желчевыводящих путей (дисфункциональные расстройства билиарного тракта, билиарный сладж, холедохолитиаз), что наряду с высокой частотой жалоб на горечь во рту, свидетельствующих о наличии желчного рефлюкса, может являться еще одним важным критерием необходимости проведения эндоскопического исследования при комплексном обследовании детей с ожирением.

Статистически значимых различий по массе тела при рождении между двумя группами не выявлено, однако детей с весом более 4 кг в основной группе регистрировалось в 1,5 раза больше. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих об отсутствии достоверных различий по массо-ростовым показателям при рождении [16]. Установлено, что у матерей детей основной группы в два раза чаще выявлялась

патология течения беременности – токсикоз и перенесенные во время беременности ОРВИ.

Установлено, что девочек чаще регистрировалась I степень ожирения, тогда как у мальчиков – III степень. III и IV степени ожирения чаще регистрировались у детей возрастной подгруппы 12-17 лет. При этом, непродолжительная (менее 2 лет) длительность заболевания чаще отмечалась у детей с I степенью ожирения, тогда как по мере продолжительности заболевания (более 5 лет) частота регистрации 3 и IV степени ожирения увеличивалась. Полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и начала лечебных мероприятий у детей, так как при длительном течении ожирения (5 и более лет) по мере увеличения степени ожирения растет риск развития сопутствующих заболеваний. Подростки старшего школьного возраста, особенно лица мужского пола, имеющие длительный (5 и более) анамнез заболевания и более выраженную (III и IV) степень ожирения относятся в группу риска по формированию осложнений (метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, стеатогепатита, гипертонической болезни и пр.)

Один из основных этапов исследования включал изучение эндоскопической и морфологической характеристики слизистой оболочки желудка у обследуемых детей, основанной на результатах проведенного эндоскопического исследования с выполнением биопсии из антрального отдела желудка для патоморфологического исследования биоптатов с оценкой *H.pylori* двумя методами: бактериоскопический и экспресс – уреазный тест.

Установлено, что частота воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК была высокая в обеих группах: гастрит – 87% и 92%, бульбит – 47% и 54%, дуоденит – 61% и 57% детей основной и группы сравнения соответственно. Данный факт подтверждает высокую распространенность заболеваний ВО ЖКТ в детской популяции и указывает на то, что отсутствие явной клинической симптоматики у детей с ожирением не всегда говорит об отсутствии воспалительных изменений в слизистой оболочке ВО ЖКТ, а отсутствие четких клинических проявлений патологического процесса может

затруднять своевременную диагностику заболеваний органов ЖКТ и начало терапевтических мероприятий.

В целом, воспалительные поражения слизистой оболочки ВО ЖКТ как в основной, так и в группе сравнения, чаще регистрировались у детей старшего школьного возраста (12-17 лет). Высокая частота воспалительных изменений ВО ЖКТ у детей-подростков независимо от массо-ростовых показателей вероятнее всего связана с физиологическими особенностями пубертатного периода, когда происходит существенная физиологическая перестройка организма, меняются его энергетические потребности. Именно для этого возрастного периода наиболее характерны нарушения пищевого поведения, режима питания и характера потребляемых в пищу продуктов (фастфуд, еда в сухоматку и пр.), приобретение вредных привычек (курение, употребление пива и других алкогольных напитков, энергетиков и пр.) [27]. Важно отметить, что если язвенные поражения желудка и ДПК в группе сравнения регистрировались преимущественно у детей 12-17 лет, то в основной группе они выявлялись и у детей младшей возрастной подгруппы (7-11 лет). Установленная высокая частота поражений желудка и ДПК у детей с ожирением в младшем школьном возрасте имеет важное значение для практического здравоохранения и свидетельствует о необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий у этой группы пациентов в более ранние сроки.

Установлено, что эзофагит статистически значимо чаще диагностировался у детей группы сравнения (61% и 35%, $p < 0,05$), тогда как в основной группе достоверно чаще выявлялись различные моторно-эвакуаторные нарушения (63% и 43%, $p < 0,05$). Признаки ДГР у детей основной группы регистрировались в 3 раза чаще (38% и 11%, $p < 0,05$), а ГЭР – одинаково часто независимо от группы (14% и 13%). ДГР статистически значимо чаще регистрировался у детей основной группы вне зависимости от возраста ($p < 0,05$), а ГЭР чаще выявлялся у детей старшего возраста (12-17 лет).

Следует отметить, что мнение исследователей о взаимосвязи ГЭРБ и тесно ассоциированного с ним рефлюкс-эзофагита с избыточной массой тела

неоднозначно. Одни авторы указывают на то, что у людей с избыточным весом значительно чаще выявляются признаки ГЭРБ [125], по данным других – данные симптомы регистрируются одинаково часто независимо от величины ИМТ [39].

Установлено, что с увеличением степени ожирения количество различных видов рефлюксов увеличивается: с 53% при I степени до 75% при IV степени. Имеется тенденция к увеличению количества детей с недостаточностью кардии (с 43% при I степени до 50% при IV степени), ДГР (с 14% при I степени до 50% при IV степени), $p < 0,05$). Полученные данные имеют важное прогностическое значение и указывают на необходимость своевременной коррекции веса у детей, так как по мере увеличения степени ожирения повышается риск формирования моторно-эвакуаторных нарушений, приводящих к развитию воспалительных изменений ВО ЖКТ.

Показано наиболее значимое увеличение частоты диагностики ДГР по мере увеличения степени ожирения (с 14% при I степени до 58% при IV степени). Возможно, это объясняется не только более выраженным повышением внутриабдоминального давления, затрудняющего перистальтику ЖКТ, но и более высокой частотой сопутствующей патологии желчевыводящей системы, тесно ассоциированной с ДГР (дуоденостазом, дискинезией ДПК и рефлюксом содержимого ДПК в желудок) и указывает на необходимость включения детей с ожирением в группу риска по развитию не только рефлюкс-гастритов, но и ГЭРБ, угрожаемых по формированию метаплазии эпителия желудка и пищевода, вплоть до пищевода Барретта. Согласно данным ряда исследований, риск развития пищевода Барретта при наличии щелочного рефлюкса значительно выше, чем при кислом [5, 58].

В последние годы обсуждается связь инфицирования *H. pylori* с ожирением. Показано, что длительное персистирование *H. pylori* выступает в роли триггера, запускающего каскад патологических реакций в виде повышения уровня провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, ростовых факторов и острофазовых белков, которые в свою очередь стимулируют воспалительные и

пролиферативные изменения в стенках сосудов и вызывают эндотелиальную микроваскулярную дисфункцию, усугубляя обменные нарушения [122, 189, 186].

По нашим данным у детей основной группы статистически значимо чаще, чем в группе сравнения определялся *H. pylori* (53% и 32%, $p < 0,05$), причем частота обсемененности СО антрального отдела желудка *Hr* увеличивалась по мере увеличения степени ожирения (с 42% при I степени до 70% IV степени ожирения). Полученные данные могут являться подтверждением тесной взаимосвязи *Hr* с развитием гормонально-метаболических нарушений, а дети с ожирением должны входить в группу риска по развитию хеликобактериоза, что важно учитывать при разработке диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. С другой стороны, это свидетельствует и о том, что у детей с хеликобактерной инфекцией риск формирования обменных нарушений повышается.

В основной группе *Hr* статистически значимо чаще выявлялся при наличии признаков ДГР (55% и 12%, $p < 0,05$), это наблюдение согласуется с данными исследований, в которых показано, что при сочетании ДГР и *Hr*-инфекции формируются более глубокие изменения СО желудка, повышается активность и выраженность фовеолярной и лимфоидной гиперплазии [56]. Было установлено, что на фоне хеликобактерной инфекции и признаков ДГР структурная перестройка слизистой оболочки желудка в виде атрофии желез антрального отдела желудка диагностирована исключительно у детей основной группы. Учитывая данные о риске развития рака желудка на фоне атрофического гастрита [74] необходимо своевременное выявление патологических изменений СО желудка, а именно атрофии, метаплазии и дисплазии, с целью повышения эффективности предупреждения рака желудка во взрослом возрасте [82].

Следует отметить, что при выявлении эрозивно-язвенных изменений СО желудка у детей с ожирением данные изменения также были чаще ассоциированы с *Hr*-инфекцией (57% и 43%), тогда как в группе сравнения несколько чаще регистрировались при *Hr*- (64% и 36%, $p > 0,05$).

На этапе микробиологического исследования микробиоты СО желудка у обследованных детей перед нами встала задача более информативно и более локально оценить пристеночный пейзаж микроорганизмов недорогостоящим методом с целью внедрения данной методики в рутинную практику стационаров. Пристеночный микробиотоп представляет наибольший интерес с позиции бактериологии, так как именно в нем возникает полезное или вредное для человека взаимодействие с бактериями. В доступных отечественных и зарубежных исследованиях для оценки микробиоты ЖКТ в настоящее время используют биоптат СО полого органа с последующей микробиологической оценкой данного материала бактериологическим методом [34]. Однако стоит учитывать, что при проведении фарцепта по каналу эндоскопа во время эндоскопического исследования, возможна контаминация внутрипросветной микробиотой инструмента, как следствие, искажение данных при микробиологической оценке данного микробиологического материала (биоптата). Так же используют молекулярный метод диагностики биоптата, полимеразно-цепная реакция (ПЦР) определение бактериального метагенома методом секвенирования, которые являются дорогостоящими и не используются в повседневной практике [44].

В процессе диссертационного исследования впервые разработаны и внедрены устройство – эндоскопический зонд для забора и оценки пристеночной микробиоты в желудке (патент РФ на изобретение №: 2578381) и способ взятия биологического материала (патент РФ на изобретение №: 2647782), позволяющие удобным и менее травматичным способом выполнять забор биологического материала со слизистой оболочки органов ЖКТ с целью определения качественного состава микробного спектра, для оценки дисбиотических нарушений с последующей их коррекцией. Особенностью разработанного эндоскопического зонда является возможность пристеночного забора биоматериала, а также фиксация стерильного фрагмента абсорбирующего материала и его герметичность на дистальном конце, вследствие чего

исключается вероятность контаминации (просветной) микробиоты во время проведения эндоскопического исследования.

Одной из задач исследования являлось сравнительное изучение характера обсемененности СО антрального отдела желудка, полученного при использовании различных эндоскопических методов забора материала – аппликации и выполнения биопсии. В процессе исследования установлено, что у детей основной группы при посеве методом аппликации чаще высевались условно-патогенные микроорганизмы и в более разнообразном видовом составе, отмечалось более выраженное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*), тогда как при посеве биоптата чаще высевались *S.heamolyticus*, *Candida* и не получено высева индигенной микрофлоры.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы, согласно которым в антральном отделе желудка при хроническом гастрите и язвенной болезни (ЯБ) обнаруживается наибольшее количество микрофлоры, а доминирующее положение занимают стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, микрококки, грибы рода *Candida* [77, 109, 116].

При сравнительном анализе частоты высева микроорганизмов желудка в зависимости от обсемененности Нр различными эндоскопическими методами выявлено, что в основной группе методом аппликации достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявлялся рост *E.coli*, грибов рода *Candida*, который не зависел от наличия Нр. Однако у Нр позитивных детей отмечался достоверно более высокий рост *E.Faecium*, *S.viridans* и *Streptococcus faecalis* и достоверное снижение высева *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*.

В литературе представлены данные о прямой связи между характером дисбиотических нарушений и степенью обсемененности Нр у взрослых [52, 84]. Кроме того, известно, что бифидо и лактобактерии обладают антагонистической активностью в отношении *Helicobacter pylori*.

На фоне ДГР имелось достоверное снижение высева *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*. Установлен более выраженный рост *E.Faecium*, *S.viridans* и

Streptococcus faecalis, грибов рода *Candida* при наличии ДГР независимо от группы. Исключительно при наличии данного вида рефлюкса у детей основной группы высевались *Streptococcus faecalis* и *Enterobacter cloacae*, представители фекальной микробиоты.

Полученные данные указывают на дисбаланс микробного пейзажа желудка и его тесную взаимосвязь, как с хеликобактерной инфекцией, так и с наличием ДГР. Причем, в нашей работе впервые показано изменение состава желудочной микрофлоры у детей с ожирением за счет повышения фекальной микробиоты на поверхности СО желудка, обусловленное высокой частотой ДГР.

Известно, что изменение состава интестинальной микрофлоры влияет на обменные и метаболические процессы, протекающие в организме [109, 116]. Экспериментальные и клинические исследования последних лет позволяют утверждать, что ожирение – это хроническое воспалительное заболевание [38, 142], а висцеральная жировая ткань является иммунологически активным органом, и наряду с GALT-системой кишечника служит связующим звеном между интестинальной микробиотой и мактоорганизмом. Доказано, что аэробные грамотрицательные микроорганизмы, являющиеся основными представителями кишечной микрофлоры, участвуют в развитии эндотоксин-опосредованной гиперхолестеринемии и запускают каскад воспалительных реакций [26].

Сравнительный анализ двух различных способов получения биологического материала показано преимущество аппликационного способа забора, так как он позволил получить и оценить более разнообразный видовой состав микробиоты желудка.

ВЫВОДЫ

1. Моторно-эвакуаторные нарушения ВО ЖКТ у детей с ожирением регистрируются в 1,5 раза чаще (63% и 43%) и проявляются преимущественно в виде ДГР. У детей с ожирением ДГР регистрируется достоверно чаще независимо от возраста и пола (38% и 11% , $p < 0,05$), тогда как ГЭР – чаще у детей старшего возраста (12–17 лет), причём у мальчиков чаще, чем у девочек (12% и 2%). С увеличением степени ожирения количество моторно-эвакуаторных нарушений увеличивается.

2. В эндоскопической картине у детей с ожирением преобладают изолированные поражения желудка и 12-перстной кишки, а морфологические признаки хронического гастрита характеризуются более высокой частотой регистрации низкой степени активности, тогда как у детей с нормальной массой тела – высокой. При этом степень активности воспалительного процесса не зависит от степени ожирения и длительности заболевания.

3. Хеликобактериоз у детей с ожирением независимо от возраста и пола выявляется в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела, при этом чаще регистрируется невысокая, 1 степень обсемененности *H. pylori* и реже – высокая (3 степень). С увеличением степени ожирения частота обсемененности СО антрального отдела желудка *Hp* увеличивается с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения.

4. У детей с ожирением независимо от обсемененности *H. pylori* достоверно чаще, чем у детей с нормальной массой тела, отмечается рост фекальной микробиоты, грибов рода *Candida* и снижение индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*); у *Hp*-позитивных детей выявлен достоверно более высокий рост *E. Faecium*, *S. viridans* и *Streptococcus faecalis* на фоне более выраженного снижения высева *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*.

5. При наличии признаков ДГР у детей с ожирением достоверное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*);

исключительно при ДГР высевались *Streptococcus faecalis* и *Enterobacter cloacae* – одни из основных представителей фекальной микробиоты.

6. Показано преимущество аппликационного способа забора биологического материала, позволяющего получить более информативный и разнообразный видовой состав микробиоты желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработаны устройство – эндоскопический зонд для забора и оценки пристеночного микробиологического спектра в желудке и способ взятия биологического материала, позволяющие наиболее удобным и менее травматичным способом производить забор биологического материала из органов ЖКТ с целью определения качественного и количественного состава микрофлоры, для оценки дисбиотических нарушений с последующей их коррекцией.

2. Использование аппликационного способа забора биологического материала позволяет получить более информативный и разнообразный видовой состав микробиоты желудочно-кишечного тракта.

3. В связи с установленной высокой частотой воспалительных и моторно-эвакуаторных нарушений ВО ЖКТ и обсемененности *H. pylori* всем детям с ожирением, включая детей младшего школьного возраста, в алгоритм комплексного диагностического обследования необходимо включить ЭГДС с диагностическими тестами на *H. pylori*.

4. Для оптимизации диагностического и лечебного процессов при ожирении у детей необходим междисциплинарный подход с вовлечением в совместную деятельность гастроэнтерологов и врачей-эндоскопистов.

5. С учетом выявленного характера дисбиотических нарушений рекомендуется в комплекс лечебно-диагностических мероприятий у детей с ожирением включать использование новых эндоскопических методик для исследования микробиоценоза желудка и мероприятий по восстановлению микробного пейзажа ЖКТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВО ЖКТ – верхние отделы желудочно-кишечного тракта

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДЭС – диффузная эндокринная система

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

МАРС – малая аномалия развития сердца

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СД- сахарный диабет

СО – слизистая оболочка

СРК – синдром раздраженного кишечника

ССС – сердечно-сосудистая система

США – соединенные штаты америки

ЩЖ – щитовидная железа

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЛ – эозинофильные лейкоциты

ГН – гликозидные гидролазы

GIANT – Genetic Investigation of Anthropometric Traits

GIP – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1

HMP – Human Microbiome Project

Hp – *Helicobacter pylori*

PL – полисахаридные лиазы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверина, О.В. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы / О.В. Аверина, В.Н. Даниленко // Микробиология. – 2017. – Т. 86, № 1. – С. 5-24
2. Аверьянов, А.П. Метаболический синдром – актуальная проблема педиатрии / А.П. Аверьянов, Н.В. Болотова. – Саратов: Саратовский ГМУ, 2001. – 20 с. – Деп. в ГЦНМБ, Д-26753.
3. Аверьянов, А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.09 / Аверьянов Андрей Петрович; [Место защиты: ГОУВПО "Саратовский государственный медицинский университет"]. – Саратов, 2009. – 339 с.
4. Алексеенко, С.Н. Профилактика заболеваний: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / С. Н. Алексеенко, Е. В. Дробот; Российская акад. естествознания, Изд. дом Акад. естествознания. – Москва: Изд. дом Акад. естествознания, 2015. – 449 с. – ISBN 978-5-91327-352-9.
5. Аллахвердян, А.С. Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга) / А.С. Аллахвердян, Э.Н. Праздников // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 8. – С. 60-66.
6. Андреев, И. Питание как микробиологическая связь организма человека со средой обитания и эволюцией живого [Электронный ресурс] / И. Андреев, И. Шабанова // Человек вчера и сегодня. – 2008. – Режим доступа. – URL: http://www.intelros.ru/pdf/chelovek/2008_4/11.pdf (дата обращения: 09.02.2015).
7. Ардатская, М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс] / М.Д. Ардатская // Новости медицины и фармации. – 2010. – Режим доступа: <http://www.mifua.com/archive/article/11927> (дата обращения: 09.12.2014).

8. Аруин, Л.И. Кампилобактер пилоридис при язвенной болезни / Л.И. Аруин // Архив патологии. – 1988. – № 2. – С. 13-18.
9. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М.: Издательство «Триада-Х», 1998. – 496 с.
10. Бабин, В.Н. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора / В.Н. Бабин, О.Н. Минушкин, А.В. Дубинин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 6. – С. 76-82.
11. Батурин, А.К. Практика вскармливания детей первых двух лет жизни в России / А.К. Батурин, О.К. Нетребко // Педиатрия. – 2010. – Т. 90, № 3. – С. 99-110.
12. Белобородова, Н.В. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма / Н.В. Белобородова, С.М. Белобородов // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 2. – С. 28-35.
13. Бельмер, С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года / С.В. Бельмер, В.Ф. Приворотский // Лечащий врач. – 2013. – № 8. – С. 66-71.
14. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02 / Е.В. Бирюкова. – Москва, 2009. – 48 с.
15. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.08 / Бокова Татьяна Алексеевна; [Место защиты: ГОУДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"]. – Москва, 2014. – 303 с.
16. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: учеб. пособие / Т.А. Бокова; М-во здравоохранения Московской обл., ГБУЗ МО МО-НИКИ им. М. Ф. Владимирского, Фак. усовершенствования врачей, каф. педиатрии. – М.: Форте принт, 2013 с. – ISBN 978-5-905757-39-6.

17. Бокова, Т.А. Микробиоценоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта и его роль в формировании ожирения у детей / Т.А. Бокова, А.С. Кошурникова // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 770-774.
18. Бокова, Т.А. Состояние микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом / Т.А. Бокова // Альманах клинической медицины. – 2012. – № 27. – С. 34-39.
19. Бокова, Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением / Т.А. Бокова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 64-69.
20. Бондаренко, В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции [Электронный ресурс] / В.М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. – 2013. – № 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-translokatsii-bakterialnoy-autoflory-v-razvitii-endogennoy-infektsii/viewer> (дата обращения: 25.05.2017).
21. Бондаренко, В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации / В. М. Бондаренко. – М.: Триада, 2011. – 87 с. – ISBN 978-5-94789-458-5.
22. Бондаренко, Е.Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.04 / Бондаренко Елена Юрьевна; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. – Москва, 2010. – 23 с.
23. Бородина, Г.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте и ее особенности при ожирении / Г.В. Бородина, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 37-45.
24. Бородина, Г.В. Распространенность и факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с избыточной массой тела и

ожирением / Г. В. Бородина, Т. В. Строкова, Е. В. Павловская [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 6. – С. 31-36.

25. Бородина, О.В. Ожирение в детском возрасте / О.В. Бородина // Диабет. Образ жизни. – 2007. – № 3. – С. 18-20.

26. Булатова, Е.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // Гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 30-33.

27. Булатова, Е.М. Нарушение пищевого поведения как предиктор ожирения и метаболического синдрома: возможна ли профилактика? / Е. М. Булатова, П. В. Бутько, А. М. Л. Шабалов // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 57-61.

28. Василенко, И.В. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при эрозивно-язвенном поражении у больных с хроническим панкреатитом и избыточной массой тела / И.В. Василенко, Э.Л. Баланцова // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 21-25.

29. Воловникова, В.А. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения / В.А. Воловникова, А. Д. Котрова, К. А. Иванова [и др.] // *Juvenis scientia*. – 2019. – № 6. – С. 4-11.

30. Григорьев, А.В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий / А.В. Григорьев. – М.: ЗАО «СИЛМА», 2004. – 32 с.

31. Гурова, М.М. Ожирение у детей, эпидемиологические аспекты / М.М. Гурова // Практика педиатра. – 2014. – № 2. – С. 7-13.

32. Гурова, М.М. Состояние кишечной микробиоты и клиничко-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением / М.М. Гурова, В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 4-10.

33. Давлетгильдеева, З.Г. Ожирение как фактор риска кардиоваскулярной патологии у детей. Подходы к профилактике (литературный обзор) / З. Г. Давлетгильдеева, Э. Р. Давлетгильдеев // Молодой ученый. – 2014. – № 18. – С. 140-142.

34. Давыдова, О.Е. Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у больных с язвенным колитом / О. Е. Давыдова, П. С. Андреев, С. Е. Каторкин [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 8. – С. 18.
35. Джумагазиев, А.А. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения / А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, М.В. Богданьянц [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 250-256.
36. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
37. Драпкина, О.М. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 9. – С. 135-142.
38. Дубровская, М.И. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с избыточной массой тела: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.08 / Дубровская Мария Игоревна; [Место защиты: Рос. гос. мед. ун-т]. – Москва, 2010. – 44 с.
39. Дубровская, М.И. Факторы риска развития поражений пищевода у детей с избыточной массой тела и меры профилактики / М.И. Дубровская, И.И. Володина, Ю.Г. Мухина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 125-129.
40. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / Под ред. В. П. Новиковой, М. М. Гуровой. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 302 с. – ISBN 978-5-299-00801-2.
41. Затевалов, А.М. Дифференциальная клинико-лабораторная диагностика острых респираторных заболеваний методами математического моделирования по состоянию микробиоценоза ротоглотки / А.М. Затевалов, Е.П. Селькова, А.В. Алешкин [и др.] // Журнал МедиАль. – 2016. – № 1. – С. 36-36.
42. Звенигородская, Л.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические

особенности / Л.А. Звенигородская, С.Г. Хомерики, М.В. Шинкин // Доктор.Ру. – 2017. – № 2(131). – С. 46-52.

43. Звенигородская, Л.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / Л.А. Звенигородская, Е.Ю. Бондаренко, А.А. Чурикова // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 11-14.

44. Корниенко, Е.А. *Helicobacter pylori* и нехеликобактерная микробиота желудка / Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова // Доктор.Ру. – 2017. – № 12(141). – С. 7-11.

45. Корниенко, Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей / Е. А. Корниенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 265 с. – ISBN 978-5-9704-2040-9.

46. Корниенко, Е.А. Ожирение и кишечная микробиота: Современная концепция взаимосвязи / Е.А. Корниенко, О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 110-122.

47. Корсунский, А.А. Клинико-эндоскопические особенности и лабораторная диагностика хронического кампилобактериозного гастрита в детском возрасте / А.А. Корсунский, М.Б. Кубергер, В.Р. Кушель // Педиатрия. – 1989. – № 1. – С. 66-68.

48. Корсунский, А.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей: [Монография] / А. А. Корсунский, П. Л. Щербаков, В. А. Исаков. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 168 с. – ISBN 5-901-654-25-0.

49. Костюкевич, О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза / О.И. Костюкевич // РМЖ. – 2011. – № 5. – С. 304-308.

50. Красноперова, О.И. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Г.В. Чистоусова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1(34). – С. 18-21.

51. Курильщикова, А.М. Методы и объекты метагеномных исследований / А.М. Курильщикова, Н.В. Тикунова, М.Р. Кабилов // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 191.

52. Курусин, В.М. Гендерные различия микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны / В.М. Курусин, Л.В. Матвеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2. – С. 25-29.
53. Лейтес, Ю.Г. Гастроинтестинальные полипептиды и нейротрансмиттеры [Электронный ресурс] / Ю.Г. Лейтес, Г.Р. Галстян, Е.В. Марченко // Consilium-Medicum. – 2007. – № 2. – Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/2555> (дата обращения: 25.06.2018).
54. Леонтьева, И.В. Диагностика и лечение метаболического синдрома в практике педиатра / И.В. Леонтьева // Доктор. Ру. – 2011. – № 2. – С. 13-23
55. Лиходед, В.Г. Рецепторная теория атеросклероза / В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко, А.Л. Гинцбург // Вестник РАМН. – 2010. – № 5. – С. 11-15.
56. Мазуренко, Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс и *Helicobacter Pylori*: Морфологическая оценка у детей / Н.Н. Мазуренко, А.Н. Заблодский, А.Л. Товсташов, О.В. Матющенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 55-64.
57. Малявская, С.И. Метаболический портрет детей с ожирением / С.И. Малявская, А.В. Лебедев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 73-81.
58. Мастыкова, Е.К. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления / Е. К. Мастыкова, М. Р. Конорев, М. Е. Матвеев // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 65.
59. Мечников, И.И. Этюды о природе человека / И.И. Мечников; Акад. наук СССР. – Москва: Изд-во Акад. наук СССР, 1961. – 290 с.
60. Мечников, И.И. Этюды оптимизма / И.И. Мечников; [послел. и примеч. А. А. Тишкова]. – Москва: Наука, 1987. – 327 с.
61. Микрофлора ЖКТ [Электронный ресурс] // Пищевые технологии и биотехнологические продукты: сайт. – Режим доступа: <http://propionix.ru/mikroflora-zhkt> (дата обращения: 05.03.2015).

62. Нетребко, О.К. Младенческие истоки ожирения / О.К. Нетребко // Лечение и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 42-49.
63. Новикова, В. Дислипидемии у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом / В. П. Новикова, М. Ю. Комиссарова, Е. Ю. Калинина // Terra medica nova. – 2007. – № 2. – С. 36-39.
64. Осипов, Г.А. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическими методами / Г.А. Осипов, А.И. Парфенов, Н.В. Верховцева [и др.] // Эксп. клин. гастроэнтерология. – 2003. – № 4. – С. 59-67.
65. Павловская, Е.В. Ожирение у детей и подростков – патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения / Е.В. Павловская, Б.С. Каганов, Т.В. Строкова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 67-79.
66. Парфенов, А.И. Симбионтное пищеварение в свете теории АМ Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере / А. И. Парфенов, В. В. Чернин, В. М. Бондаренко [и др.] // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 15. – С. 1088-1092.
67. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / Васюкова О. В. и др.; науч. редакторы А.А. Александров, В.А. Петеркова; Российская ассоц. эндокринологов, Российское о-во по профилактике неинфекционных заболеваний, Ассоц. детских кардиологов России. – М.: Практика, 2015. – 135 с. – ISBN 978-5-89816-144-6.
68. Решетников, О.В. Хеликобактерная инфекция у детей. Клинико-эпидемиологическое исследование / О.В. Решетников, С.А. Курилович, С. Granberg // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 2. – С. 7-10.
69. Рыбочкина, А.В. Патология органов пищеварения у детей с ожирением республики Саха (Якутия) / А.В. Рыбочкина, Т.Г. Дмитриева, Н.Н. Иннокентьева // Вестник Северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2017. – № № 4(09). – С. 84-90.

70. Свистунов, А.А. Синдром хронического запора в практике терапевта: особенности терапии при сочетанной патологии / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Л.И. Буторова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(4). – С. 69-74.

71. Сереброва, С.Ю. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта / С.Ю. Сереброва, О.В. Добровольский // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 16. – С. 1-7.

72. Старкова, Н.Т. Ожирение у подростков / Н.Т. Старкова, Е.В. Бирюкова // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 330-349.

73. Таранушенко, Т.Е. Особенности наследственного и биологического анамнеза детей с прогрессирующими формами ожирения / Т. Е. Таранушенко, У. С. Ооржак, А. Б. Салмина // Журнал имени Г.Н. Сперанского: научно-практический двухмесячный медицинский журнал. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 19-23.

74. Тарасенко, Л.А. Хронический *HELICOBACTER PYLORI* ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка / Л.А. Тарасенко, С.В. Шиманец, В.С. Дударев [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 80.

75. Тутельян, В.А. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В. А. Тутельян, А. К. Батурин, И. Я Конь [и др.] // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 28-31.

76. Уварова, Н.А. Особенности клинико-эндоскопических проявлений грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью / Н.А. Уварова, Н.В. Колпакова, М.Н. Сатывалдаев // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 89.

77. Уголев, А.М. Теория адекватного питания и трофология: [16+] / А. М. Уголев. – Москва: Концептуал, 2018. – 280 с. – ISBN 978-5-907079-23-6.

78. Уменьшение риска, содействие здоровому образу жизни / Всемирная организация здравоохранения. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2002. – 230 с.

79. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. – СПб: Информ. мед., 2011. – 572 с. – 978-5-904192.

80. Цветкова, Л.Н. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* у детей / Л.Н. Цветкова // Лечащий врач. – 2001. – № 10. – С. 36-40.

81. Цемерман, Я.С. Микрофлора слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни / Я.С. Цемерман, В.Е. Ведерников, В.Н. Новиков [и др.] // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 12-13. – С. 61-63.

82. Цуканов, В.В. Новые европейские рекомендации по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 44-47.

83. Цыганкова, О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / О. В. Цыганкова, Л. Д. Латынцева, Т. И. Батлук [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 163(3). – С. 16-23.

84. Чернин, В.В. Место *Helicobacter pylori* в нормомикробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны, развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита / В.В. Чернин, В.М. Червинец, Базлов С.Н. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2. – С. 79-86.

85. Чернин, В.В. Нарушение симбионтного пищеварения и дисбактериоз пищеварительного тракта человека / В.В. Чернин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 11. – С. 96-100.

86. Чернин, В.В. Участие просветной и мукозной микробиоты кишечника человека в симбионтном пищеварении [Электронный ресурс] / В.В. Чернин, В.М.

Бондаренко, А.И. Парфенов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – № 4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/uchastie-prosvetnoy-i-mukoznoy-mikrobioty-kishechnika-cheloveka-v-simbiontnom-pischevarenii/viewer> (дата обращения: 20.04.2018).

87. Шатская, Е.Е. Варианты микробного пейзажа желудка у детей с гастродуоденальной патологией / Е.Е. Шатская, Т.Г. Ткаченко, Р.А. Гудков [и др.] Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2009. – С. 219-220.

88. Шишкин, А.Н. Диабетическая гастропатия / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // Проблемы и решения. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – № 1. – С. 54-58.

89. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни: Учеб. для студентов мед. вузов / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. – М.: Медицина, 2003. – 542 с. – ISBN 5-225-04659-2.

90. Яглов, В.В. Актуальные вопросы эндокринологии / В.В. Яглов, Н.В. Яглова // Вестник РАМН. – 2012. – № 4. – С. 74-81.

91. Яковлев, М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление / М.Ю. Яковлев // Дерматовенерология. Национальное руководство. – 2013. – С. 70-76.

92. Aleksandrova, K. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / K. Aleksandrova, T. Pischon, B. Buijsse [et al.] // Eur J Cancer. – 2013. – Vol. 49(16). – P. 3526-3536.

93. Andersson, A.F. Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing / A.F. Andersson, M. Lindberg, H. Jakobsson [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3, № 7. – P 336-339.

94. Angelakis, E. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans / E. Angelakis, F. Armougom, M. Million [et al.] // Future Microbiol. – 2012. – Vol. 7. – P. 91-109.

95. Aslan, A. Cardiometabolic risk factors in Turkish children with hepatosteatosi / A. Aslan, S. Erdemli, G.D. Günaydın // Turk J Pediatr. – 2019. – Vol. 61(5). – P. 714-722.

96. Atkinson, R.L. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity? / Atkinson R.L. // International Journal of Pediatric Obesity. – 2008. – Vol. 3, Sup1. – P. 37-43.
97. Baan-Slootweg, V.D. Constipation and intestinal colic trazit in children with morbid obesity / V.D. Baan-Slootweg, O. Liem, O.H. Bekkali [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2011. – Vol. 52(4). – P. 442-445.
98. Baothman, O.A. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes / O. A. Baothman, M. A. Zamzami, I. Taher // Lipids in Health Disease. – 2016. – Vol. 15. – P. 108.
99. Bilski, J. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in inflammatory Bowel Diseases / J. Bilski, A. Mazur-Bialy, D. Wojcik [et al.] // Biomolecules. – 2019. – Vol. 9(12). – P. 760.
100. Bischoff, S.C. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases / S.C. Bischoff, Y. Boirie, T. Cederholm [et al.] // Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 36. – P. 917-938.
101. Blaser, M.J. Does Helicobacter pylori protect against asthma and allergy? / M.J. Blaser, Yu. Chen, J. Reibman // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 561-567.
102. Blaser, M.J. Helicobacter pylori – friend or foe? / M.J. Blaser, Yu. Chen, J. Reibman // Gut. – 2008. – Vol. 57(5). – P. 561-567.
103. Blaser, M.J. Hypothesis: the changing relationship of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease / M.J. Blaser // J. of Infect. Diseases. – 1999. – Vol. 179. – P. 1523-1530.
104. Bokova, T.A. Morphofunctional condition of the upper gastrointestinal tract in children with obesity / T.A. Bokova, A.S. Koshurnikova, N.A. Korsakova // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 1. – P. 13-16.
105. Borodina, G. Children with Gastroesophageal Reflux Disease Consume more Calories and Fat Compared to Controls of Same Weight and Age / G. Borodina, S. Morozov // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2020. – Vol. 7. – P. 880-814.
106. Bruce-Keller, A.J. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity / A. J. Bruce-Keller, J. M. Salbaum, M. Luo [et al.] //

Biol. Psychiatry. – 2015. – Vol. 77. – P. 607-615. – doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012.

107. Carbonero, F. Methanogenic archaea in the human microbiome / F. Carbonero, H. Gaskins // Encyclopedia of metagenomics / Ed. K. E. Nelson. – N.Y., 2014. – P. 1-4. – doi:10.1007/978-1-4614-6418-1-755-2.

108. Cardel, M.I. Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children / M.I. Cardel, D.J. Lemas, A.M. Lee [et al.] // *Pediatr Obes.* – 2019. – Vol. 14(2). – P. e12470. – doi: 10.1111/ijpo.12470.

109. Caricilli, A.M. The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance / A. M. Caricilli, M. J. A. Saad // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5. – P. 829-851.

110. Chan, S.S. Body mass index and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from the European prospective cohort study (IBD in EPIC Study) / S.S. Chan, R. Luben, A. Olsen [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108 (4). – P. 575-582.

111. Chandrakumar, A. Obesity is More Common in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis as Compared to Those With Crohn Disease / A. Chandrakumar, K. Wang, W. El-Matary // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2020. – Vol. 70(5). – P. 593-597.

112. Chen, X. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing / X. Chen, H. Sun, F. Jiang [et al.] // *Peer J.* – 2020. – Vol. 8. – P. e8317. – doi: 10.7717/peerj.8317.

113. Chow, W.H. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma / W.H. Chow, M.J. Blaser, W.J. Blot [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58, № 4. – P. 588-590.

114. Cole, S.P. Characterization of monospecies biofilm formation by *Helicobacter pylori* / S.P. Cole, J. Harwood, R. Lee [et al.] // *J. Bacteriol.* – 2014. – Vol. 186. – P. 3124-3132.

115. Cook-Sather, S.D. Overweight/obesity and gastric fluid characteristics in pediatric day surgery: implications for fasting guidelines and pulmonary aspiration risk /

S.D. Cook-Sather, P.R. Gallagher, L.E. Kruger [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2009. – Vol. 109, № 3. – P. 727-736.

116. Craig, S.J. Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition / S.J. Craig, D. Blankenberg, A.C. Parodi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 14030. – doi: 10.1038/s41598-018-31866-9.

117. Cummings, D.E. Gastrointestinal regulation of food intake / D.E. Cummings // *Gastroenteroloji*. – 2007. – Vol. 117, № 1. – P. 13-23.

118. Dadan, J. Estimation of gastric ghrelin-positive cells activity in hyperthyroid rats / J. Dadan, R.L. Zbucki, B. Sawicki [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol*. – 2008. – Vol. 46(4). – P. 511-517.

119. Davidsson, L. Intermediate hyperglycaemia, insulin resistance and metabolic syndrome among obese Arab children (12-17 years old) in Kuwait / L. Davidsson, E. Alkhabbaz, V. Vijayan [et al.] // *Prim Care Diabetes*. – 2020. – Feb 18. – pii: S1751-9918(19)30597-2.

120. Delwart, E. A roadmap to the human virome / E. Delwart // *PLoS Pathog*. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. e1003146.

121. Derakhshan, M.H. In healthy volunteers, immunohistochemistry supports squamous to columnar metaplasia as mechanism of expansion of cardia, aggravated by central obesity / M.H. Derakhshan, E.V. Robertson, Y. Yeh Lee [et al.] // *Gut*. – 2015. – Vol. 64(11). – P. 1705-1714.

122. Devrajani, B.R. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for *Helicobacter pylori* infection: A hospital based case-control study / B.R. Devrajani, S.Z. Shah, A.A. Soomro [et al.] // *Int J Diabetes Dev Ctries*. – 2010. – Vol. 30(1). – P. 22-26. – doi: 10.4103/0973-3930.60008.

123. Di Baise, J.K. Gut microbiota and its possible relationship with obesity / J.K. Di Baise, H. Zhang, M.D. Crowell [et al.] // *Clin. Proc*. – 2008. – Vol. 83, № 4. – P. 460-469.

124. Diaz Heijtz, R. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R. Diaz Heijtz, S. Wang, F. Anuar [et al.] // *PNAS*. – 2011. – Vol. 108. – P. 3047-3052. – doi:10.1073/pnas.1010529108.

125. Elitsur, Y. Obesity is not a risk factor in children with reflux esophagitis: a retrospective analysis of 738 children / Y. Elitsur, Y. Dementieva, R. Elitsur [et al.] // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2009. – Vol. 7(3). – P. 211-214.
126. Final report of the Commission on Ending Childhood Obesity [Electronic resource] // World Health Organization. – 2016. – Mode of access: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/en> (дата обращения: 11.01.2017).
127. Fiorentino, E. The consumption of snacks and soft drinks between meals may contribute to the development and to persistence of gastro-esophageal reflux disease / E. Fiorentino // *Med Hypotheses*. – 2019. – Vol. 125. – P. 84-88.
128. Furuta, K. Relationship of acid-related diseases with lifestyle habit changes and environmental factors / K. Furuta, Y. Kinoshita // *Nihon Rinsho*. – 2015. – Vol. 73(7). – P. 1086-1092.
129. Galley, D. Obesity Is Associated with Alterations in the Gut Microbiome in Toddlers / D. Galley, M. Bailey, C. Kamp [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 261-267.
130. García, J.L. Catabolism and biotechnological applications of cholesterol degrading bacteria / J. L. García, I. Uhía, B. Galán // *Microbial Biotechnology*. – 2012. – Vol. 5(6). – P. 679-699.
131. Gen, R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation / R. Gen // *Southern Medical Journal*. – 2010. – Vol. 103, № 3. – P. 190-196.
132. Giao, H. Stunting and Overweight among 12-24-Month-Old Children Receiving Vaccination in Ho Chi Minh City, Vietnam / H. Giao, An. P. Le, N. Truong Vien [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1547626. – doi: 10.1155/2019/1547626.
133. Giao, M.S. Persistence of *Helicobacter pylori* in heterotrophic drinking-water biofilms / M.S. Giao, N.F. Azevedo, S.A. Wilks [et al.] // *App. Environ. Micobiol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 465-471.

134. Glenwright, A. J. Structural basis for nutrient acquisition by dominant members of the human gut microbiota / A. J. Glenwright, K. R. Pothula, S. P. Bhamidimarri [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 541, № 7637. – P. 407-411.

135. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity [Electronic resource] // WHO. – 2017. – Aug 9. – Mode of access: http://www.who.int/entity/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/ (дата обращения: 17.05.2018).

136. Griffond, B. Specific alteration of the expression of selected hypothalamic neuropeptides during acute and late mouse brain infection using a morbillivirus: relevance to the late-onset obesity? / B. Griffond, O. Verlaeten, M.F. Belin [et al.] // *Brain research*. – 2004. – Vol. 1022, № 1-2. – P. 173-181.

137. Gronlund, M.M. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery / M.M. Gronlund, O.P. Lehtonen, E. Erkk // *JPGN*. – 1999. – Vol. 28. – P. 19-25.

138. Hage, E. Endocrine-like cells of the pulmonary epithelium of the human adult lung / E. Hage, J. Hage, G. Juel // *Cell and Tissue Research*. – 1977. – Vol. 178, № 1. – P. 39-48.

139. Hill, M. Normal and pathological microbial flora of the upper gastrointestinal tract / M. Hill // *Gastroenterol. Suppl*. – 1985. – Vol.111. – P. 1-6.

140. Hillman, E.T. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract / E. T. Hillman, H. Lu, T. Yao [et al.] // *Microbes Environ*. – 2017. – Vol. 32(4). – P. 300-313

141. Hooper, L.V. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota / L.V. Hooper, A.J. Macpherson // *Nat. Rev. Immunol*. – 2010. – Vol. 10. – P. 159-169.

142. Hube, F. The phosphodiesterase inhibitor IBMX suppresses TNF-alpha expression in human adipocyte precursor cells: a possible explanation for its adipogenic effect / F. Hube, Y.M. Lee, K. Röhrig [et al.] // *Horm Metab Res*. – 1999. – Vol. 31(6). – P. 359-362.

143. Hurlow, J. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series / J. Hurlow // *Ostomy Wound Manage*. – 2009. – Vol. 55(4). – P. 38-49.

144. Hyland, N.P. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions / N. P. Hyland, E. M. Quigley, E. Brint // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 8859-8866. – doi:10.3748/wjg.v20.i27.8859.

145. Ibrahim, A.S. Possible association of ghrelin/obestatin balance with cardiometabolic risk in obese subjects with *Helicobacter pylori* / A.S. Ibrahim, M.M. Eldeeb, O.A. Salama [et al.] // *Endocrine regulations.* – 2018. – Vol. 52(2). – P. 101-109.

146. Ito, M. Inter-organ communication in the regulation of lipid metabolism: focusing on the network between the liver, intestine, and heart / M. Ito, S. Adachi-Akahane // *J. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 123. – P. 312-317. – doi:10.1254/jphs.13R09CP.

147. Iwai, N. *Helicobacter pylori* eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study / N. Iwai, T. Okuda, K. Oka [et al.] // *Journal PLoS One.* – 2019. – Vol. 14(8). – P. e0221349. – doi: 10.1371/journal.pone.0221349.

148. Kalliomaki, M. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomaki, C. Collado, S. Salminen // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 534-538.

149. Kamada, T. Development of obesity and hyperlipidemia after eradication of *Helicobacter pylori* / T. Kamada, K. Sugiu, K. Haruma // *Nihon Rinsho.* – 2005. – Vol. 63, Suppl. 11. – P. 536-538.

150. Kanbay, M. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? / M. Kanbay // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2005. – Vol. 50(7). – P. 1228-1231.

151. Kasselmann, L.J. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity / L.J. Kasselmann, N.A. Vernice, J. DeLeon [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 271. – P. 203-213.

152. Khomeriki, S. Standard therapeutic regimens in *H. pylori* infection leads to activation of transitory fungal flora in gastric mucus / S. Khomeriki // *Exp. and Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 16-20.
153. Kriaa, A. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects / A. Kriaa, M. Bourgin, A. Potiron [et al.] // *J of Lipid Research.* – 2019. – Vol. 60(2). – P. 323-332.
154. Kucera, J. Human White Adipose Tissue Metabolome: Current Perspective / J. Kucera, Z. Spacil, D. Friedesky [et al.] // *Obesity.* – 2018. – Vol. 26(12). – P. 1870-1878.
155. Lebedeva, M.N. Antonj van Leeuwenhoek (1632-1723) / M.N. Lebedeva // *Zh Mikrobiol = Epidemiol Immunobiol.* – 1974. – Vol. 111. – P. 143-144.
156. Lederberg, J. Ome SweetOmics – A genealogical treasury of words / J. Lederberg, A. T. McCray // *The scientist.* – 2001. – Vol. 15, № 7. – P. 8.
157. Lender, N. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity – an ecological study / N. Lender, N.J. Talley, P. Enck [et al.] // *Aliment Pharmacol Therapy.* – 2014. – Vol. 40(1). – P. 24-31. – doi: 10.1111/apt.12790.
158. Ley, R.E. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine / R.E. Ley, D.A. Peterson, J.I. Gordon // *Cell.* – 2006. – Vol. 124. – P. 837-848. – doi:10.1016/j.cell.2006.02.017.
159. Ley, R.E. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 1022-1023.
160. Li, H. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche / H. Li, J.P. Limenitakis, T. Fuhrer [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 82-92.
161. Liao, X.P. Prenatal determinants of childhood obesity: a review of risk factors 1 / X.P. Liao, Y. Yu, I. Marc [et al] // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97(3). – P. 147-154.
162. Lloyd-Price, J. The healthy human microbiome / J. Lloyd-Price, G. Abu-Ali, C. Huttenhower // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8. – P. 51. – 2016. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.

163. Lobstein, T. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L. Baur, R. Uauy // *Obes Rev.* – 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 4-104.
164. Luo, D. Gut microbiota combined with metabolomics reveals the metabolic profile of the normal aging process and the anti-aging effect of FuFang Zhenshu TiaoZhi (FTZ) in mice / D. Luo, K. Chen, J. Li [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2020. – Vol. 121. – P. 109550.
165. Lyons, M.J. A virally induced obesity syndrome in mice / M.J. Lyons, I.M. Faust, R.B. Hemmes [et al.] // *Science.* – 1982. – Vol. 216. – P. 82-85.
166. Manabe, N. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort / N. Manabe, B. S. Wong, M. Camilleri [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility.* – 2010. – Vol. 22(3). – P. 293.
167. Marshall, B.J. Original isolation of *Campylobacter pylori* from gastric mucosa / B.J. Marshall, J.R. Warren // *Lancet.* – 1984. – Vol. 1. – P. 1311.
168. Martín, R. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk / R. Martín, M. Olivares, M.L. Marín [et al.] // *J. Hum. Lact.* – 2005. – Vol. 21. – P. 8-17.
169. Martín, V. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces / V. Martín, A. Maldonado-Barragán, L. Moles [et al.] // *J. Hum. Lact.* – 2012. – Vol. 28. – P. 36-44.
170. Masukume, G. Association between caesarean section delivery and obesity in childhood: a longitudinal cohort study in Ireland / G. Masukume, F.P. Mc. Carthy, Ph.N. Baker // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9(3). – P. e025051. – doi: 10.1136/bmjopen-2018-025051.
171. Mc. Clave, S.A. Obesity, inflammation, and pharmaconutrition in critical illness / S.A. Mc. Clave, T.H. Frazier, R.T. Hurt [et al.] // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30(4). – P. 492-494.
172. Mc. Cracken, V.J. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota / V.J. Mc. Cracken, R.G. Lorenz // *Cell Microbiol.* – 2001. – Vol. 3(1). – P. 1-11.

173. Mueller, M.K. Interaction of gastric inhibitory polypeptide and arginine with glucose in the perfused pancreas of rats treated with triiodothyronine / M.K. Mueller, R.A. Pederson, J.C. Brown // *Can J Physiol Pharmacol.* – 1982. – Vol. 60(3). – P. 297-301.

174. Nabipour, I. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: The Persian Gulf Healthy Study / I. Nabipour, K. Vahdat, S.M. Jafary [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 25-39.

175. Nagai, M. Fine-tuning of the mucosal barrier and metabolic systems using the diet-microbial metabolite axis / M. Nagai, Y. Obata, D. Takahashi [et al.] // *Int Immunopharmacology.* – 2016. – Vol. 37. – P. 79-86. – doi:10.1016/j.intimp.2016.04.001.

176. Nielsen, L.A. The Impact of Familial Predisposition to Obesity and Cardiovascular Disease on Childhood Obesity / L.A. Nielsen, T.R.H. Nielsen, J.-C. Holm // *Obes. Facts.* – 2015. – Vol. 8. – P. 319-328.

177. Nissle, A. Über die Grundlagen einer neuen ursachlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora / A. Nissle // *Dtsch Med Wschr.* – 1916. – Dl. 42. – P. 1181-1184.

178. Ogden, C.L. Prevalence of obesity in the United States, 2009–2010. NCHS data brief, no 82 / C. L. Ogden [et al.]. – Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2012.

179. Olivera, E.R. Steroids as environmental compounds recalcitrant to degradation: Genetic mechanisms of bacterial biodegradation pathways / E.R. Olivera, J.M. Luengo // *Genes.* – 2019. – Vol. 10, № 7. – P. 512.

180. Ott, R. Maternal overweight is not an independent risk factor for increased birth weight, leptin and insulin in newborns of gestational diabetic women: observations from the prospective ‘EaCH’ cohort study / R. Ott, J. H. Stupin, A. Loui [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 250. – doi: 10.1186/s12884-018-1889-8

181. Palau-Rodriguez, M. Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes / Palau- M. Rodriguez // *Frontiers in Microbiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1151. – doi:10.3389/fmicb.2015.01151
182. Palleja, A. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure / A. Palleja, H. Mikkelsen, S.K. Forslund [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2018. – Vol. 3. – P. 1255-1265.
183. Parrettini, S. Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine Functions / M. Galvallo, F. Gaggia, S. Parrettini [et al.] // *Protein and peptide letters*. – 2020. – Vol. 311.
184. Patel, N.R. The Association between Childhood Overweight and Reflux Esophagitis / N.R. Patel, M.J. Ward, D. Beneck [et al.] // *Journal of Obesity*. – 2010. – Vol. 2010. – Article ID 136909. – doi:10.1155/2010/136909.
185. Paul, I.M. Opportunities for the primary prevention of obesity during infancy / I.M. Paul, C.J. Bartok, D.S. Downs // *Adv Pediatr*. – 2009. – Vol. 56. – P. 107-133.
186. Polyzos, S.A. The Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos [et al.] // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16(2). – P. 79-88.
187. Quitadamo, P. Gastric emptying time, esophageal pH-impedance parameters, quality of life, and gastrointestinal comorbidity in obese children and adolescents / P. Quitadamo, L. Zenzeri, E. Mozzillo [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2018. – Vol. 194. – P. 94-99. – doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.039.
188. Quitadamo, P. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children / P., Quitadamo, R. Buonavolontà, E. Miele // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 72-75. – doi: 10.1097/MPG.0b013e3182549c44.
189. Rasmi, Y. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X / Y. Rasmi, S. Rasmi // *Cardiology Journal*. – 2009. – Vol. 6. – P. 585-587.

190. Refaeli, R. Relationships of *H. pylori* infection and its related gastroduodenal morbidity with metabolic syndrome: a large cross-sectional study / R. Refaeli, G. Chodick, S. Haj [et al.] // *Send to Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 4088. – doi: 10.1038/s41598-018-22198-9.
191. Reyes, M. Greater early weight gain and shorter breastfeeding are associated with low adolescent adiponectin levels / M. Reyes, R. Burrows, E. Blanco [et al.] // *Pediatr Obes.* – 2018. – Vol. 13(5). – P. 277-284. – doi: 10.1111/ijpo.12212.
192. Ridlon, J.M. Bile acids and the gut microbiome / J.M. Ridlon, D.J. Kang, P.B. Hylemon [et al.] // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 332-338. – doi:10.1097/MOG.0000000000000057.
193. Robert, T. Management of *Helicobacter pylori* Infection / T. Robert, M.D. Kavitt, S. Adam // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317(15). – P. 1572-1573.
194. Rodriguez, D.A. Childhood obesity in Mexico: social determinants of health and other risk factors / D. A. Rodriguez, E. M. T. Monjaraz, K. R. I. Arellano // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 2018. – doi: 10.1136/bcr-2017-223862.
195. Roos, S. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa / S. Roos, L. Engstrand, H. Jonsson [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2005. – Vol. 55, № 1. – P. 77-82.
196. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 2. – P. 115-126.
197. Sabir, J.S.M. Unraveling the role of salt-sensitivity genes in obesity with integrated network biology and co-expression analysis / J.S.M. Sabir, A. El Omri, B. Banaganapalli [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(2). – P. e0228400. – doi: 10.1371/journal.pone.0228400.
198. Samuel, B.S. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 / B.S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2008. – Vol. 105(43). – P. 16767-16772.

199. Sanger, G.J. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders / G.J. Sanger, J.B. Furness // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 13(1). – P. 38-48.
200. Sbarbati, A. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion / A. Sbarbati, F. Osculati, D. Silvagni [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117(1). – P. 220-223.
201. Sedjo, R.L. Change in body size and the risk of colorectal adenomas / R.L. Sedjo, T. Byers, T.R. Levin [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16(3). – P. 526-531.
202. Sirano. K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sirano, J. Jack, E.J. Kuipers [et al.] // *Gut.* – 2015. – Vol. 64. – P. 1-15.
203. Slocum, C. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation / C. Slocum, S.R. Coats, N. Hue [et al.] // *Journal Plos pathogen.* – 2014. – Vol. 10(7). – P. e1004215.
204. Sonnenburg, E.D. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations / E.D. Sonnenburg, S.A. Smits, M. Tikhonov [et al.] // *Nature.* – 2016. – Vol. 529. – P. 212-215. – doi:10.1038/nature16504.
205. Soto, A. Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors / A. Soto, V. Martín, E. Jiménez // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 78-88.
206. Speliotes, E.K. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index / E. K. Speliotes, C. J. Willer, S. I. Berndt [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 937-948.
207. Spor, A. Unravelling effects of the environment and host genotype on the gut microbiom / A. Spor, O. Koren, R. Ley // *Nature Revive Microbiology.* – 2011. – Vol. 9. – P. 279-290.
208. Stefan. N. Causes and metabolic consequences of fatty liver / N. Stefan, K. Kantartzis, H. Haring // *Endocrin Reviews.* – 2008. – Vol. 29 (7). – P. 939-960.
209. Stein, R. Even baby fats needs weith-weitching / R. Stein // *The Washington Post. The health Care Blog.* – 2013. – Aug 13.

210. Stengel, A. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects / A. Stengel, T. Hofmann, M. Goebel-Stengel [et al.] // *Histochem Cell Biol.* – 2013. – Vol. 139(6). – P. 909-918.
211. Stepanov, Y. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children / Y. Stepanov, N. Zavhorodnia, O. Lukianenko [et al.] // *Georgian Med News.* – 2019. – Vol. 295. – P. 51-56.
212. Suzuki, K. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut / K. Suzuki, B. Meek, Y. Doi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1981-1986.
213. Sykora, I. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Emptying Pattern of Solids in Children with Nonulcer Dyspepsia / I. Sykora, A. Malan, J. Zahlava [et al.] // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8(4). – P. 458.
214. Tailfor, L.E. Discovery of intramolecular trans-sialidases in human gut microbiota suggests novel mechanisms of mucosal adaptation / L.E. Tailford, C.D. Owen, J. Walshaw [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7624. – doi:10.1038/ncomms8624.
215. Teitelbaum, J.E. Obesity is related to multiple functional abdominal diseases / J.E. Teitelbaum, P. Sinha, M. Micale [et al.] // *J Pediatr.* – 2009. – Vol. 154(3). – P. 444-446.
216. Thjodleifsson, B. Infections and obesity: A multinational epidemiological study / B. Thjodleifsson, I. Olafsson, D. Gislason [et al.] // *Scand. J. Infect.* – 2008. – Vol. 40. – P. 381-386.
217. Tilg, H. Microbiota and diabetes: an evolving relationship / H. Tilg, A. R. Moschen // *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1513-1521. – doi:10.1136/gutjnl-2014-306928.
218. Topuridze, E.P. Secretory and morphological state of the stomach in alimentary obesity patients kept on a low-calorie diet / E.P. Topuridze, R.L. Gvamichava // *Vopr Pitan.* – 1977. – Vol. 4. – P. 70-72.

219. Turnbaugh, P.J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444, № 7122. – P. 1027-1031. – doi:10.1038/nature05414.
220. Turnbaugh, P.J. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome / P.J. Turnbaugh, F. Backhed, L. Fulton [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2008. – Vol. 3. – P. 213-223.
221. Turnbaugh, P.J. The human microbiome project / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M. Hamady [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 449 (7164). – P. 804-810.
222. Tyakht, A.V. MALINA: a web service for visual analytics of human gut microbiota whole-genome metagenomic reads / A. V. Tyakht, A. S. Popenko, M. S. Belenikin // *Source code for biology and medicine*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 1-5.
223. Vangipuram, S.D. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells / S.D. Vangipuram, M. Yu, J. Tian [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2007. – Vol. 31. – P. 87-96.
224. Vignati, P.V.H. Pylori infection protects against Barrett's esophagus / P.V.H. Vignati // *Archives of Surgery*. – 2008. – Vol. 143. – P. 457-461.
225. Vo, H.D. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* colonization and obesity in a cohort of inner city children / H.D. Vo, S. Goli, R. Gill [et al.] // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 64-68.
226. Wang, X. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes / X. Wang, N. Ota, P. Manzanillo [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 514. – P. 237-241.
227. World Health Organization Fact sheet № 311. Obesity and overweight [Electronic resource] // WHO. – 2017. – Jun 13. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (дата обращения: 17.05.2018).
228. Zhao, M.M. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for serum bilirubin change and less favourable lipid profiles: a hospital-based health examination survey / M.M. Zhao, J. Krebs, X. Cao [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 157. – doi: 10.1186/s12879-019-3787-8.

229. Zheng, N. Short chain fatty acids produced by colonizing intestinal commensal bacterial interaction with expressed breast milk are anti-inflammatory in human immature enterocytes / N. Zheng, Y. Gao, W. Zhu [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15(2). – P. e0229283.

230. Zoetendal, E.G. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates / E.G. Zoetendal, J. Raes, B. Van den Bogert [et al.] // ISME J. – 2012. – Vol. 6. – P. 1415-1426. – doi:10.1038/ismej.2011.212.