

## ЭНДОТОКСИНОВАЯ АГРЕССИЯ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI*

© *Налётов А.В.*

Кафедра педиатрии № 2 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,  
Донецк, Украина  
E-mail: [nalyotov-a@mail.ru](mailto:nalyotov-a@mail.ru)

В статье представлены данные, посвященные изучению показателей системной эндотоксинемии и гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными процессами в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки на фоне инфицированности различными штаммами *Helicobacter pylori*. У большинства обследованных детей выявлены микробиологические нарушения желудочно-кишечного тракта, которые сопровождались развитием системной эндотоксинемией. Проведенный анализ значений антиэндотоксиновых антител у детей с эрозивно-язвенными изменениями в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки показал низкий уровень данных показателей на фоне выраженности патологического процесса и эндотоксинемии. Токсигенные штаммы *Helicobacter pylori* с генотипом *cagA+vacAs1/m1* либо *cagA+vacAs1s2/m1m2* вызывают более значительное угнетение показателей антиэндотоксиновой иммунной защиты на фоне повышения концентрации эндотоксина в крови.

**Ключевые слова:** дети, хроническая гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет.

### THE ENDOTOXIN AGGRESSION AND IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

*Nalyotov A.V.*

**Pediatric Department №2 of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine**

The article is devoted to the characteristics of systemic endotoxemia and humoral antiendotoxin immunity in children with erosive and ulcerative processes in the mucous membrane of the duodenum infected with different strains of *Helicobacter pylori*. The microbiological disorders of the gastrointestinal tract were diagnosed in the majority of the surveyed patients. These changes were accompanied by the development of systemic endotoxemia. The conducted analysis of antiendotoxin antibodies indices in children with erosive and ulcerative changes in the duodenal mucosa showed their low level against the background of the evident pathological process and endotoxemia. These changes indicate a depletion of the compensatory capacity of the immune system in the majority of the examined patients. The toxigenic strains of *Helicobacter pylori* with *cagA+vacAs1/m1* or *cagA+vacAs1s2/m1m2* genotype cause a more evident decrease in indices of antiendotoxin humoral immune protection against the background of increasing endotoxin concentration in the blood serum.

**Keywords:** children, chronic gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*, endotoxin, antiendotoxin immunity.

Заболевания органов пищеварения в детском возрасте представляют серьезную медико-социальную проблему в связи с их широкой распространенностью, особенностями клинического течения, высоким риском ранней манифестации и инвалидизации. В настоящее время наблюдается четкая тенденция к нарастанию частоты гастроэнтерологической патологии в детском возрасте и значительному омоложению многих заболеваний [9]. Среди хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) особое место занимают воспалительные поражения верхних отделов пищеварительной трубки, на долю которых приходится 70-75% гастроэнтерологических заболеваний у детей [4]. Среди множества факторов, рассматриваемых как причины развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП), основным и общепризнанным является *Helicobacter pylori* (НР). Инфекция НР является одним из са-

мых распространенных хронических бактериальных инфекций во всем мире. Считается, что более чем половина населения земного шара инфицирована данной бактерией [12, 15]. Большинство исследователей соглашаются с тем, что первичное заражение НР происходит обычно в детском возрасте [8, 13], а уровень инфицированности у детей старшего возраста практически не отличается от взрослых [9]. В России и Украине инфицированность взрослого населения составляет около 80%, а детского, в зависимости от возраста, – 40-70% [10].

Колонизация слизистой оболочки (СО) желудка НР является триггерным фактором, который запускает воспалительный процесс. Попадание НР в желудок ранее не инфицированных детей приводит к развитию острого воспалительного процесса с последующей его хронизацией. У всех инфицированных пациентов, начавшись в

детском возрасте, инфекция может персистировать до конца жизни, а патогенные свойства НР усиливаются дополнительными экзо- и эндогенными факторами, которые участвуют в формировании и рецидивировании ХГДП [1]. Подавляющее большинство инфицированных людей остаются бессимптомными носителями. Вопрос о том, что определяет развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и на сегодняшний день не решенным.

Большинство исследователей высказывают предположение о ведущем значении внутривидового разнообразия штаммов НР и влиянии их на характер развития заболевания [6, 9]. В настоящее время расшифрован геном данного микроорганизма и ведутся активные исследования штаммов НР, специфичных для развития конкретных гастродуоденальных заболеваний. Установлено, что в геноме НР имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма – *vacA*, *cagA* [6,9]. С их присутствием связано развитие наиболее тяжелых вариантов ХГДП: атрофического гастрита, язвенной болезни, рака желудка. Однако данные о роли различных штаммов НР в развитии ХГДП среди пациентов детского возраста малочисленны и очень противоречивы.

В последние годы обоснована и подтверждена еще одна концепция патогенеза ХГДП, в основе которой лежит истощение регуляторных механизмов иммунного ответа и биохимической защиты вследствие повышенной иммунологической нагрузки на организм с формированием иммунологически-направленного воспаления. Существует мнение, что НР стоит в начале длинного пути микробиологических нарушений в ЖКТ. Длительное течение ХГДП, ассоциированной с НР, а также массивная антихеликобактерная терапия приводят к развитию вторичного иммунодефицита, который сопровождается уменьшением уровня бифидобактерий с последующей избыточной колонизацией СО патогенной и условно-патогенной флорой, нарушением микробиологической структуры не только желудка и кишечника, но и всего ЖКТ. Начальной точкой развития этого процесса является угнетение индигенного анаэробного микробного компонента, который в норме сдерживает объем популяции условно-патогенных бактерий. Поэтому участие нормальной флоры в деятельности системы антиинфекционной резистентности не подлежит сомнению, а нарушение ее количественного и качественного состава считается одним из патогенетических механизмов формирования ХГДП [1].

Изменение биоценоза одного отдела ЖКТ влечет за собой транслокацию микроорганизмов в нехарактерные им биотопы со снижением колонизационной резистентности как отдельных био-

топов, так и всей микробиологической системы ЖКТ в целом [11]. Проявлением такой транслокации микрофлоры является синдром избыточной бактериальной роста (СИБР) тонкой кишки – обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки микроорганизмами в количестве свыше  $10^4$ /мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры [3, 11]. Преимущественно данная микрофлора является фекальной.

При росте количества условно-патогенной или патогенной флоры, особенно грамотрицательных бактерий в кишечнике, значительно возрастает концентрация эндотоксинов в просвете кишки. Эндотоксины – липополисахариды (LPS), относящиеся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки патогенных грамотрицательных бактерий [7]. LPS играют важную роль в регуляции активности иммунитета. В физиологических условиях при минимальной концентрации в крови они выполняют адаптационную функцию. При поступлении LPS в системный кровоток в условиях патологии – являются мощным фактором, поддерживающим хроническое воспаление. Структура LPS включает 3 ковалентно-связанных компонента: липид А, центральный олигосахарид (*core*-регион), О-антиген. В то время как липид А и *core*-регион являются относительно стабильными структурами, состав О-антигена варьирует в зависимости от штамма бактерии [7, 14].

В ходе эволюции сформирован ряд механизмов, которые обеспечивают защиту организма от эндотоксинов, поступающих в системный кровоток. Биологическая активность LPS значительно нейтрализуется в результате деятельности нескольких гуморальных и клеточных антиэндотоксиновых систем [2]. При несостоятельности защитных барьеров LPS проникают в системный кровоток, где образуют комплекс со специфическим LPS-связывающим белком – LBP (Lipopolysaccharide-binding protein), который представляет собой белок острой фазы воспаления, продуцируемый гепатоцитами и энтероцитами. LBP прочно связывает LPS, переносит их на рецепторы CD14 мононуклеарных фагоцитов, повышая чувствительность этих клеток к данному фактору патогенности в 100-1000 раз. Секретируемые ими медиаторы оказывают локальное действие или вызывают в организме каскад ответных системных патологических реакций с развитием клеточной гипоксии, нарушением метаболических процессов и стимуляцией процессов воспаления [16, 17].

Важной составляющей антиэндотоксинового иммунитета является гуморальное звено иммунной защиты. Известно, что в организме человека практически постоянно идет синтез антител к LPS кишечной микрофлоры. Их появление связано с

проникновением бактерий или их токсинов через кишечную стенку. Антиэндоксиновые антитела проявляются в разной концентрации у здоровых лиц и при воспалительных заболеваниях внутренних органов [5].

Несомненно, актуальным с клинических позиций является изучение сопряженности ХГДП, ассоциированной с НР, с характером нарушений нормальной микрофлоры кишечника. Малое количество исследований, посвященных вопросам влияния системной эндотоксинемии и состоянию антиэндоксинового иммунитета на течение ХГДП у детей, инфицированных различными штаммами НР, обуславливает актуальность проведенного исследования.

Целью исследования было изучение показателей системной эндотоксинемии и гуморального антиэндоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО двенадцатиперстной кишки (ДПК), инфицированных различными штаммами НР.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базе городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и медицинского центра «Гастро-лайн». Обследовано 60 пациентов в возрасте от 14 до 17 лет с эрозивно-язвенными процессами в СО ДПК, ассоциированными с НР: 20 детей с язвенной болезнью (ЯБ) ДПК и 40 пациентов с эрозивным бульбитом (ЭБ). Для подтверждения диагноза всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование желудка и ДПК с прицельной биопсией СО и последующим морфологическим исследованием биоптатов. Диагностика НР основывалась на использовании двух методов: инвазивный – быстрый уреазный тест с биопсийным материалом и неинвазивный – уреазный дыхательный тест с использованием тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками («АМА», Россия). О наличии инфицирования НР говорили в случае положительных результатов обоих методов диагностики. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых детей.

Всем детям, включенным в исследование, была проведена диагностика СИБР тонкой кишки при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» («АМА», Россия).

Всем пациентам с ХГДП было проведено генотипирование НР с использованием наборов реагентов «Хеликопол» («Литех», Россия). После определения генотипа НР дети были разделены на две клинические группы в зависимости от ви-

рулентности штамма НР. Первую группу сравнения (n=32) составили пациенты с токсигенным генотипом НР – *cagA+vacAs1/m1* либо *cagA+vacAs1s2/m1m2*. Во вторую группу вошли 28 детей, у которых при проведении генотипирования НР не обнаружено токсигенной комбинации генов.

Исследование системной бактериальной эндотоксинемии и факторов антиэндоксиновой защиты проводилось при изучении концентрации ряда показателей. Уровень LPS в сыворотке крови определяли при помощи адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («SIGMA», США), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл. Количественное определение LBP в сыворотке крови обследованных пациентов проводили методом иммуноферментного анализа ELISA («HyCult biotechnology», Голландия), в мкг/мл. Уровень антител классов IgG (анти-LPS-IgG), IgM (анти-LPS-IgM), IgA (анти-LPS-IgA) отдельно к соге-региону эндотоксина проводили количественным методом в сыворотке крови с использованием набора «EndoCab» ELISA («HyCult biotechnology», Голландия) методом иммуноферментного анализа в МУ/мл. В качестве антигена использовали LPS, полученный из четырех грамотрицательных видов бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*. Каждый из LPS содержал полностью внутреннюю соге-часть, но отсутствовала внешняя часть или О-специфическая полисахаридная цепь.

Для проведения анализа результатов исследования использованы методы биостатистики. Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) оцениваемого параметра и значение ошибки среднего ( $m$ ). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка ( $m\%$ ). При проведении сравнения средних значений в двух выборках использовался критерий Стьюдента. При анализе качественных признаков, при проведении сравнения распределения значений более чем в два уровня либо сравнения более чем двух групп использовался критерий  $\chi^2$ . Во всех случаях проверки статистических гипотез различие считалось статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и MedStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой позволило установить, что для детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК была характерной избыточная колонизация тонкой кишки фекальной флорой. Так, СИБР тонкой кишки выявлен у 19 (95,0±4,9%) пациентов с ЯБ ДПК и у 30 (75,0±6,8%) – с ЭБ. Среди пациентов контрольной группы избыточная контаминация тонкой кишки фекальной флорой выявлена лишь в 2 (10,0±6,7%) случаях.

Изучение уровня системной эндотоксинемии показало наличие эндотоксиновой агрессии у детей с деструктивными процессами в СО ДПК. Установлено, что уровень системной эндотоксинемии у обследованных больных с ХГДП, независимо от глубины поражения СО гастродуоденальной зоны, достоверно превышал ( $p < 0,001$ ) показатели группы контроля (табл. 1). Наиболее высокие содержания LPS в сыворотке крови отмечались у детей с ЯБ ДПК. Физиологический уровень эндотоксинемии, который не превышал 1,0 EU/мл, выявлен лишь у 2 (10,0±6,7%) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 (12,5±5,2%) – с ЭБ. Среди детей группы контроля у всех была установлена эндотоксинемия в границах физиологической нормы.

Установлено, что инфицированность токсигенными штаммами НР пациентов с ХГДП приводило к более высокому уровню системной эндотоксинемии. Так, у пациентов, инфицированных штаммами НР, имеющих токсигенный генотип, установлен более высокий уровень эндотоксиновой агрессии. Среднее значение концентрации LPS в сыворотке крови детей I группы составило 2,3±0,1 EU/мл, что было статистически достоверно выше ( $p < 0,001$ ) относительно детей II группы – 1,6±0,1 EU/мл.

Развитие эндотоксиновой агрессии у детей с деструктивными процессами в СО ДПК можно объяснить нарушением барьерной функции ЖКТ вследствие тяжелого воспалительного процесса, сопровождающегося глубокими нарушениями

микробиологии не только гастродуоденальной области, но и всего ЖКТ на фоне прогрессирующего эрозивно-язвенных изменений в СО ДПК. Источником эндотоксина на фоне повышенной проницаемости эпителиальных барьеров СО различных отделов кишечной трубки может являться сама бактерия НР, как представитель грамотрицательной микрофлоры, так и грамотрицательная условно-патогенная микрофлора из толстого кишечника, а также микроорганизмы, находящиеся в избыточном количестве в тонком кишечнике. На фоне прогрессирования воспалительно-деструктивного процесса в СО ДПК и усиления эндотоксиновой агрессии установлено повышение концентрации LBP в сыворотке крови обследованных пациентов. Так, уровень LBP у большинства детей контрольной группы не превышал допустимую концентрацию – 10 нг/мл. Средние значения LBP в сыворотке крови пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше относительно здоровых детей. При этом у детей с ЯБ ДПК уровень LBP был достоверно ( $p < 0,01$ ) выше относительно пациентов с ЭБ (табл. 1). Анализируя влияние вирулентности генотипа НР на концентрацию LBP, установлено, что при инфицированности ребенка токсигенными штаммами НР концентрация LBP в сыворотке крови была значительно выше – 29,8±1,7 нг/мл, относительно пациентов, инфицированных нетоксигенными штаммами НР – 20,6±1,1 нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Анализ показателей уровня антиэндотоксиновых антител у детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК выявил значительное угнетение гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета на фоне выраженности патологического процесса и усиления эндотоксиновой агрессии. Значения уровней антиэндотоксиновых антител в группах пациентов с ЭБ и ЯБ ДПК были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), относительно здоровых детей (табл. 1). При этом установлено, что наличие токсигенных штаммов НР приводило к более значительной депрессии значений антиэндотоксиновых антител.

Таблица 1

Средние значения показателей эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у обследованных пациентов в зависимости от тяжести деструктивного процесса в СО ДПК

Показатель	Дети с ЯБ ДПК, n=20	Дети с ЭБ, n=40	Здоровые дети, n=20
LPS, EU/мл	2,1±0,1 <sup>1</sup>	1,9±0,1 <sup>1</sup>	0,52±0,1
LBP, нг/мл	32,7±2,4 <sup>1,2</sup>	22,3±1,6 <sup>1</sup>	6,7±0,7
анти-LPS-IgG EndoCab, MU/мл	74,9±7,0 <sup>1</sup>	84,2±3,4 <sup>1</sup>	107,2±5,3
анти-LPS-IgM EndoCab, MU/мл	77,7±5,3 <sup>1</sup>	84,6±2,8 <sup>1</sup>	110,2±4,3
анти-LPS-IgA EndoCab, MU/мл	79,0±7,3 <sup>1</sup>	78,9±4,2 <sup>1</sup>	104,9±6,7

Примечание: <sup>1</sup> – отличие от группы здоровых детей статистически достоверно ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – отличие от группы детей с ЭБ статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Так, среднее значение уровня анти-LPS-IgA в группе контроля было достоверно выше ( $p < 0,001$ ) относительно детей I группы –  $69,3 \pm 4,4$  EU/мл. Уровень средних значений анти-LPS-IgA у детей II группы также был ниже относительно контрольной группы –  $90,0 \pm 5,4$  EU/мл, но достоверных отличий не было установлено ( $p > 0,05$ ). Выявлена зависимость концентрации анти-LPS-IgG от токсигенности штаммов НР. Среднее значение показателя уровня анти-LPS-IgG в крови пациентов, инфицированных вирулентными штаммами НР, составило  $73,1 \pm 4,2$  EU/мл, а штаммами с нетоксигенным генотипом –  $90,1 \pm 4,6$  EU/мл ( $p < 0,01$ ). При этом значения анти-LPS-IgG у пациентов I и II групп были достоверно ниже относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Кроме того, установлено влияние вирулентного генотипа на депрессию уровня анти-LPS-IgM среди пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК. Так, среднее значение уровня анти-LPS-IgM у пациентов I группы составило –  $74,6 \pm 3,5$  EU/мл, а у детей II группы –  $91,0 \pm 3,2$  EU/мл, что было достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже относительно показателей группы здоровых детей. При этом у детей с персистенцией токсигенных штаммов НР концентрация анти-LPS-IgM в крови была достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже относительно группы детей, инфицированных менее вирулентными штаммами.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о том, что эрозивно-язвенные заболевания СО ДПК протекают на фоне нарушения состава нормальной микрофлоры различных отделов ЖКТ, что вызывает повышенное поступление эндотоксина грамотрицательных бактерий в системный кровоток и в дальнейшем приводит к развитию системной эндотоксинемии. Длительное прогрессирующее течение воспалительного процесса в СО ДПК вызывает постепенное истощение компенсаторных возможностей организма и угнетение гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета. Инфицирование детей с эрозивно-язвенными процессами в СО ДПК вирулентными штаммами НР вызывает более выраженное угнетение показателей антиэндотоксиновой гуморальной иммунной защиты на фоне повышения концентрации эндотоксина в крови. Описанные патологические процессы отягощают течение ХГДП, способствуя прогрессированию воспалительно-деструктивного процесса, что необходимо учитывать в лечении данных пациентов и проводить эрадикацию НР с учетом наличия глубоких нарушений кишечной микрофлоры у данной группы пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова Г.В. Хронічний гастродуоденіт у дітей та підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика // Дитячий лікар. – 2012. – № 6. – С. 20-24.
2. Белоглазов В.А., Нахашова В.Е., Гордиенко А.И., Бакова А.А. Содержание липополисахарид-связывающего белка и циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим панкреатитом в зависимости от типа антительного ответа на эндотоксин кишечной палочки // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 192-195.
3. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8-16.
4. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста: учебник – К.: СПД Коляда О. П., 2007. – 440 с.
5. Левитан Б.В., Умерова Г.Б., Левитан Г.Б. Антитела к микробным липополисахаридам и синдром эндотоксемии при хронических гепатитах и циррозе печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 1. – С. 10-14.
6. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 28-32.
7. Самуилова Д.Ш., Боровкова У.Л. Липополисахарид-связывающий белок: основное функции и клиническое значение // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. – № 4. – С. 5-9.
8. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных // Лечащий врач. – 2009. – №6. – С. 43-46.
9. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (49). – С. 74-78.
10. Щербakov П.Л. Особенности хеликобактериоза у детей России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 46-52.
11. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V., Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 2978-2990.
12. Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and Public Health Implications // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15, suppl. 1. – P. 1-6.
13. Hunt R.H., Xiao S.D., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., van der Merwe S., Vaz Coelho L.G., Fock M., Fedal S., Cohen H., Malferttheiner P., Vakil N., Hamid S., Goh K.L., Wong B.C., Krabshuis J., Le Mair A. Helicobacter Pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 299-304.
14. Opal S.M. Endotoxins and other sepsis triggers // Contrib. Nephrol. – 2010. – Vol. 167. – P. 14-24.

15. *Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Megraud F.* Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 1-8.
16. *Vesey C.J., Kitchens R.L., Wolfbauer G., Albers J.J., Munford R.S.* Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, N 5. – P. 2410-2417.
17. *Wang X., Quinn P.J.* Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria // *Subcell. Biochem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 3-25.