

На правах рукописи

ЗВЯГИН Александр Алексеевич

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ
И ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ У ДЕТЕЙ:
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ,
ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

14.00.09 – ПЕДИАТРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Доктор медицинских наук, профессор	Щербаков Петр Леонидович
Доктор медицинских наук, профессор	Почивалов Александр Владимирович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Доктор медицинских наук, профессор	Корниенко Елена Александровна
Доктор медицинских наук, профессор	Урсова Наталия Игоревна
Доктор медицинских наук, профессор	Цветкова Любовь Никифоровна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. С. Сеченова Росздрава

Защита состоится «___» _____ 2006 г. в ___ часов на заседании
Диссертационного совета Д 001.023.01 при Государственном учреждении
Научный центр здоровья детей РАМН по адресу:
119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Научный центр
здоровья детей РАМН.

Автореферат разослан «___» _____ 2006 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Кандидат медицинских наук

А.Г. Тимофеева

Актуальность проблемы. Последние тридцать лет характеризуются стремительным ростом распространенности гастроэнтерологической патологии среди детей, которая, несмотря на последние достижения в этой области педиатрии, имеет устойчивую тенденцию к дальнейшему увеличению (Баранов А.А., 1995-2002; Волков А.И., Усанова Е.П., 1995-2000; Мазурин А.В. с соавт. 1996). По результатам Всероссийской диспансеризации детей 2002 года болезни органов пищеварения занимают второе место в структуре детской заболеваемости (Шарапова О.В., 2004). До 70-90% всей гастроэнтерологической патологии приходится на хронические гастриты, гастродуодениты, имеющиеся у каждого второго-третьего ребенка (Климанская Е.В. с соавт., 1997; Урсова Н.И. с соавт., 2001; Римарчук Г.В., 2002; Шашель В.А., 2004 и др.). Одно из последних эпидемиологических исследований в России выявило наличие симптомов желудочной диспепсии у 20-27% подростков (Курилович С.А., Терешонок И.Н., 2004).

В начале XXI века в отечественной педиатрической гастроэнтерологии стал использоваться международно-признанный термин «функциональная диспепсия» (Римарчук Г.В., 2001; Эйберман А.С., 2001; Корниенко Е.А., 2002; Хавкин А.И., 2003; Печкуров Д.В., 2004 и др.) для обозначения такого же симптомокомплекса, как при хроническом гастрите, в то время как сам хронический гастрит утрачивает клиническое значение и становится только морфологическим диагнозом. Это связывается с отсутствием корреляции между наличием и выраженностью диспептических симптомов и морфологическими гастритическими изменениями (Шептулин А.А., 1997, 2003; Ивашкин В.Т., 2002; Talley N.J., 1992). По этому поводу мнения авторов противоречивые, остаётся неясным соотношение этих понятий и отражение их при формулировке диагноза. Требуют уточнения особенности диагностических и лечебных подходов при функциональной диспепсии у детей.

Одной из самых дискуссионных продолжает оставаться проблема роли инфекции *Helicobacter pylori* при функциональной диспепсии. Если при язвенной болезни она общепризнанна и антихеликобактерная терапия стала основой

лечения, то потенциальные отношения между *H. pylori* и функциональной диспепсией остаются областью противоречий (Васильев Ю.В., 2004; Приворотский В.Ф., 2004; Шептулин А.А., 2003, Хавкин А.И., 2003; Suzuki H., 2004; Koelz H.R. et al., 2003; Nyams J. et al., 2002; Blum A.L. et al., 1999; др.), несмотря на принятие III Маастрихтских соглашений. Имеются серьезные вопросы в отношении отдаленных результатов эрадикационной терапии, реинфекции и показаний к повторному лечению.

Следует признать, что в последние годы активно изучался у детей лишь ассоциированный с *H. pylori* хронический гастрит (Щербаков П.Л., 1990-2006, Филин В.А. с соавт. 1990-1998, Корсунский А.А., 1997-2000, Новикова А.В. 1990-2000, Сапожников В.Г., 1993-1995, Зокиров Н.З., 1998, и другие), а другим формам уделялось недостаточно внимания. Редкой, малоизученной патологией у детей, имеющей серьёзный прогноз, является аутоиммунный гастрит, которому посвящены лишь единичные работы (Новикова В.П. с соавт., 2003; Волынец Г.В., 2006).

Значительный прогресс в лечении кислотозависимых заболеваний связан с применением мощных антисекреторных препаратов, какими являются блокаторы H^+K^+ATP -азы и H_2 -рецепторов. В литературе приводятся противоречивые сведения по их эффективности при функциональной диспепсией (Щербаков П.Л., 2005; Хавкин А.И., 2003; Корниенко А.А., 2003; Савво В.М., 2003; Бельмер С.В., 2003). Кроме этого, постоянно расширяющийся арсенал антисекреторных средств, появление новых изомеров, поколений препаратов, использование генериков, обладающих меньшей биодоступностью, затрудняют выбор врача из-за ограниченности опыта их применения в педиатрии. Вопросы индивидуального подхода к выбору антисекреторных средств остаются открытыми.

Система реабилитации больных с хроническим гастритом достаточно хорошо разработана Нижегородским НИИ детской гастроэнтерологии МЗ РФ, но в годы реформ здравоохранения возникло много трудностей в ее реализации, в т.ч. в настоящее время, когда делается акцент на сокращение специализированной и развитие общепедиатрической помощи. Функциональная диспепсия и

хронический гастрит являются амбулаторной патологией и выполнение комплекса реабилитационных мероприятий ложится преимущественно на родителей. Более того, многие аспекты эффективной реабилитации имеют выраженный «семейный характер», например, ликвидация семейного очага хеликобактериоза для профилактики реинфекции ребенка (Щербаков П.Л., 2002; Пасечников В.Д. с соавт. 2001), организация диетического питания, финансовые затраты на лечение, выполнение врачебных рекомендаций и другое. Все это требует вовлечения родителей как активных участников в процесс реабилитации детей, что невозможно сделать без их просвещения и обучения. Этот новый аспект реабилитации не входит в традиционную схему, хотя представляет несомненный интерес и важность, так как внедрение образовательных программ в лечение больных, например, бронхиальной астмой, показало высокую эффективность (Геппе Н.А., 2000; Почивалов А.В., 1998; др.) и стало неотъемлемой частью реабилитации детей-астматиков

Цель исследования: Повысить качество диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с функциональной диспепсией и хроническим гастритом.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения и структуру функциональной диспепсии у детей;
2. Оценить возможность и целесообразность использования в педиатрической эндоскопии минимальной стандартной терминологии Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии;
3. Выявить особенности течения у детей аутоиммунного и хеликобактерного хронических гастритов для оптимизации диагностических подходов и лечения;
4. Разработать способы индивидуализации антихеликобактерной и антисекреторной терапии у детей;

5. Провести сравнительный анализ эффективности антисекреторных препаратов как симптоматических средств лечения функциональной диспепсии у детей;
6. Разработать и внедрить в комплекс реабилитации образовательную систему для родителей детей с хронической гастродуоденальной патологией и оценить ее эффективность.

Научная новизна. Впервые на основе новых подходов проведено комплексное обследование детей, страдающих функциональной диспепсией, определена эндоскопическая и морфологическая структура данной нозологии и разработаны пути оптимизации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.

Показано, что при функциональной диспепсии морфологическое состояние слизистой желудка соответствует не только нормальному строению, но и хроническому гастриту, соответственно функциональная диспепсия включает в себя хронический гастрит и функциональные расстройства желудка. Доказано отсутствие у детей достоверных различий в распределении гистологических гастритических признаков при различных вариантах функциональной диспепсией, а также при латентном и манифестном течении хронического гастрита.

Впервые в педиатрической эндоскопии апробирована минимальная стандартная терминология Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, в соответствии с которой определена эндоскопическая структура функциональной диспепсии у детей. Установлена возможность и целесообразность использования новой эндоскопической терминологии при эзофагогастродуоденоскопии.

Впервые у детей определены клинико-морфологические особенности хронического гастрита, ассоциированного с аутоиммунной полиорганной патологией, установлена диагностическая приоритетность определения антипариетальных антител. Впервые описано наблюдение аутоиммунного гастрита у ребенка с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

Доказана взаимосвязь между степенью обсеменённости *H. pylori* слизистой антрального отдела желудка и уровнем восстановленного глутатиона желудочного сока, характеризующаяся обратной корреляционной зависимостью.

На основании динамического обследования при 3-летнем катамнезе выявлен полиморфизм течения постэрадикационного состояния. Установлено реинфицирование *H. pylori* у большинства больных с сохранением и тенденцией к прогрессированию морфологических изменений слизистой на фоне положительной клинической динамики заболевания. Впервые выявлен факт самоликвидации *H. pylori* у нескольких детей без проведения антихеликобактерной терапии.

Впервые получены данные по симптоматической и антисекреторной эффективности ингибитора протонной помпы 2 поколения эзомепразола (нексиума) и H₂-блокатора 3 поколения фамотидина (квamatела) у детей с функциональной диспепсией младшего школьного возраста.

Разработан способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции на основе хромоэндоскопии, позволяющий оптимизировать ацидосупрессивную терапию.

Предложена новая концепция антихеликобактерной терапии у детей с функциональной диспепсией, разработан способ и обоснованы критерии отбора больных, позволяющие индивидуализировать эрадикационное лечение.

Новым направлением в гастроэнтерологии явилось обоснование необходимости образовательной программы в системе реабилитации детей с хронической гастропатологией, разработаны методологические подходы этих программ на модели «гастро-школы».

Практическая значимость. Выявленные клинические, эндоскопические и морфологические особенности функциональной диспепсией и хронического гастрита способствуют более целенаправленному обследованию больных, позволяют повысить качество диагностики данной патологии. Проведенная в ходе исследования апробация минимальной стандартной терминологии Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, дала возможность рекомендовать

для применения в педиатрии новую терминологию при описании результатов эзофагогастродуоденоскопии.

На основании сравнительной оценки традиционных методов выявления *H.pylori* обоснована комбинация цитологического метода и уреазного теста, как наиболее информативная и удобная в диагностике *H.pylori*. Разработан простой и информативный способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции, который позволяет определить чувствительность или резистентность к ацидосупрессору.

Установленные при катамнестическом анализе закономерности течения постэрадикационного состояния позволили сформулировать критерии отбора больных с функциональной диспепсией для назначения им антихеликобактерной терапии, что способствует дифференцированному подходу к этиотропному лечению, сокращению медикаментозной нагрузки, уменьшению затрат.

Результаты сравнительного анализа эффективности антисекреторных средств при функциональной диспепсией с позиций доказательной медицины оптимизируют выбор препарата. Использование изученных оригинальных и генерических ингибиторов желудочной секреции позволяет добиться быстрого купирования симптомов диспепсии, прежде всего боли. Проведенное исследование нексиума и кваматела у детей младшего школьного возраста с функциональной диспепсией, позволяет констатировать возможность и безопасность их применения у детей 7-12 лет.

Научно обоснована необходимость образовательной программы для родителей детей с хронической гастропатологией, внедрение которой повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

Разработанные предложения по совершенствованию диагностических и лечебных подходов включены в федеральный стандарт диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей (2004 г.).

Внедрение полученных результатов в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу ФГУ «Воронежская детская клиническая больница Росздрава», МУЗ «Городская детская клиническая больница №1» г.

Воронежа, а также детские поликлиники № 5, 9, 10, 11 г. Воронежа. Материалы диссертации внедрены в учебный процесс при обучении студентов педиатрического факультета, клинических ординаторов ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава». Издано учебное пособие «Болезни органов пищеварения у детей» (Воронеж, 2005 г.) с грифом УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России.

Получены 2 патента Российской Федерации: №2247981 на «Способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции» и № 2275912 на «Способ индивидуализации антихеликобактерной терапии у детей с функциональной диспепсией».

По материалам диссертации опубликовано 48 работ, в том числе 37 – в центральной печати, издано 1 учебное пособие.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на II, V, VII, VIII конгрессах педиатров России (Москва-Н.Новгород, 1996, Москва, 1999, 2002, 2003), IV, IX национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 1997, 2004), 5, 6, 8, 10 Российских Гастроэнтерологических Неделях (Москва, 1999, 2000, 2002, 2004), IX, X съездах педиатров России (Москва, 2001, 2005), VIII, X конгрессах детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2001, 2005), IV Международной конференции МАКМАХ (Москва, 2001), Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и педиатрии» (Москва, 2005), I, II Всероссийских конгрессах «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2002, 2003), III, IV Всероссийских съездах клинических цитологов (1999, В.Новгород, 2001), 8, 9 национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 1998, 1999), 8 Международном славяно-балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2006», I Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине (Тула, 2002), научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии» (Саратов-Алушта, 1997), межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы охраны здоровья и медицинской помощи населению»

(Липецк, 2002), всероссийской научно-практической конференции «Здоровье матери и ребенка» (Краснодар, 2004), областной научно-практической конференции «Состояние здоровья детей Воронежской области» (Воронеж, 1997), научно-практической конференции «Региональное здравоохранение. Актуальные вопросы неотложной медицины» (Липецк, 1999), научно-практической конференции «Современные технологии восстановительной и курортной медицины в педиатрии» (Воронеж, 2006).

Результаты работы доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии «Болезни органов пищеварения» межотраслевого научного совета по педиатрии МЗ и РАМН (протокол № 3 от 19 мая 2006 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 259 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 298 источников. Работа иллюстрирована 41 рисунком, 31 таблицей, 7 выписками из историй болезни.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты обследования 605 детей в возрасте от 3 до 18 лет, страдающих функциональной диспепсией (ФД), хроническим гастритом (ХГ), а также 48 детей с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны и результаты анкетирования 74 родителей детей с хронической гастропатологией.

Изучение особенностей диагностики, клинических проявлений ФД проведено у 212 детей, у которых этот диагноз был установлен в соответствии с международными II Римскими критериями по результатам комплексного клинико-инструментального обследования. Для изучения соотношения клинических симптомов и морфологических данных обследованы также 47 детей с латентным течением хронического гастрита. Все больные были госпитализированы в ФГУ «Воронежская детская клиническая больница Росздрава» (гл. врач И.В. Демиденко), где им было проведено общеклиническое и специальное (ЭГДС,

гистологическое исследование биоптатов, тесты на *H. pylori*) обследование. ЭГДС выполнялась лично диссертантом по общепринятой методике, при этом для описания результатов впервые в детской эндоскопии использована минимальная стандартная терминология (версия 2.0) Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (European Society for Gastrointestinal Endoscopy). У 57 пациентов выполнена эндоскопическая рН-метрия. Гистологическое исследование гастробиоптатов выполнено в централизованном патолого-анатомическом отделении Дорожной клинической больницы Ю-В жд (зав. отд. Б.Е. Лейбович) у 220 пациентов, результаты оценивались в строгом соответствии с визуально-аналоговой шкалой Сиднейской системы. При диагностике *H. pylori* руководствовались рекомендациями Российской группы по изучению НР, при этом использовали гистологический (окраска толуидиновым синим), цитологический (окраска краской Романовского-Гимзы), быстрый уреазный тест, хелик-тест (ООО «АМА», Санкт-Петербург). Сопоставления результатов диагностики НР различными методами проводилось у 236 пациентов, при этом для оценки диагностической точности (информативности) различных методов диагностики НР, а также симптомов ФД, рассчитывались показатели, рекомендованные для этого медициной, основанной на доказательствах: чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного и отрицательного результата.

На наличие аутоиммунного гастрита проведено скрининговое обследование 70 детей с различными аутоиммунными заболеваниями, госпитализированных в Воронежскую областную детскую клиническую больницу (гл. врач А.П. Швырёв) и ГУЗ «Детская клиническая больница на ст. Воронеж-1 Ю-В жд», путем определения специфических антипариетальных антител методом ИФА наборами фирмы “Bio-Rad” (США). 4 детям с положительным результатом серологического скрининга проведено полное гастроэнтерологическое обследование.

Для оценки сравнительной и симптоматической эффективности препаратов-ацидосупрессоров при ФД изучена эффективность антацидного препарата

«гастал» производства фирмы «PLIVA», генерического ингибитора протонной помпы «омепразол» производства АО «Олайнфарм» (Латвия), генериков блокаторов вторых гистаминовых рецепторов «ранитидин» и «фамотидин» производства фирмы «Hemopharm», а также оригинальных фирменных препаратов «квamatел» (Gedeon Richter) и «нексиум» (AstraZeneca). Гастал получали 20 больных по 1 таблетке 3 раза в день после еды, ранитидин 28 человек по 5 мг/кг массы тела в два приема, фамотидин 15 чел. (при массе тела 25–40 кг 20 мг/сутки, при массе тела 41–60 кг 40 мг/сутки в один - два приема), омепразол 44 чел. (при массе тела 25–40 кг 20 мг/сутки, при массе тела 41–60 кг 40 мг/сутки в два приема). Изучение эффективности кваматела (у 10 чел.), нексиума (у 11 чел. в дозе 1 мг/кг/сутки) проводилось у детей младшего школьного возраста в соответствии с требованиями п. 1.17 приложения 1 к приказу МЗ РФ №328 от 23.08.99 г. (наличие лицензии МЗ РФ №300 от 28.11.01г. и информированного согласия родителей). Каких-либо побочных реакций у детей при приеме препаратов не отмечено.

Эффективность оценивалась по наличию и степени выраженности симптомов (по 3-х бальной шкале), а также по количественным показателям, рекомендованным доказательной медициной для оценки эффективности вмешательства (лечения): частота исходов в группе лечения и контроля, снижение абсолютного и относительного рисков, относительный риск, число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, отношение шансов, доверительный интервал, χ^2 . У больных, которые применяли квамател и нексиум, действие препаратов контролировалось также суточной рН-метрией, выполненной на аппарате «Гастроскан-24» производства НПП «Исток-система» (г. Фрязино) совместно с к.м.н. С.М. Алехиным на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1» ОАО «РЖД». По полученным рН-граммам рассчитывались несколько показателей, характеризующих кислотосупрессивный эффект препарата.

Для изучения ближайших результатов лечения *H. pylori* проанализирована эффективность двух 7-дневных схем эрадикационной терапии: амоксициллин +

фуразолидон + омепразол у 55 детей и амоксициллин + метронидазол + ранитидин у 44 пациентов. Контроль эрадикации проводился через 2-8 недель после лечения 2-3 методами (гистологическим, уреазным тестом, у части больных и цитологически). Анализ отдаленных результатов эрадикационной терапии проведен у 71 больного при 3-летнем катамнезе на основе динамики клинических, эндоскопических и морфологических данных.

Из патогенетических факторов у 51 пациента было изучено изменение содержания в желудочном соке восстановленного глутатиона (Гл), малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД). Восстановленный Гл определялся по реакции с 5,5-дитиобис 2-нитробензойной кислотой с последующей спектрофотометрией, МДА также спектрофотометрически на основе реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность СОД определялась путём гашения хемилюминисценции на специальной приставке к хемилюминометру.

Для оценки эффективности образовательной программы в системе реабилитации детей с хронической гастропатологией проведено обучение 74 родителей групповым методом («гастро-школа») на базе детских поликлиник №5, 9, 10, 11 города Воронежа. Оно включало шесть занятий по темам, сформулированным для родителей в научно-популярной форме в виде вопросов. Перед началом обучения родителей анкетировали по специально разработанной анкете, которая выявляла общие сведения о заболевании ребенка, уровень информированности в отношении болезни, оценку отношений с врачом, качество выполнения врачебных рекомендаций и советов, представления родителей о влиянии имеющегося гастродуоденального заболевания на жизнь ребенка. По окончании обучения анкетирование проводили повторно для контроля усвоения знаний родителями, практической реализации полученных знаний, оценки самих занятий.

Статистическая обработка полученных в ходе диссертационной работы результатов проводилась с использованием программ «Microsoft Excel» и «Statistica 5.5» for Windows. При сравнении групп предпочтение отдавалось непараметрическим критериям, так как их использование целесообразно при ненормальном распределении, а при нормальном распределении они, хотя и менее чувствительны, но более надежны.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Римскими критериями II по результатам комплексного клинико-инструментального обследования диагноз ФД был установлен у 212 детей. Анализ предъявляемых жалоб показал, что ведущим симптомом у наблюдаемых больных были боли, которые имели место у 84,9% детей (180 чел.). Важнейшей характеристикой боли при ФД является ее локализация, при этом вторые Римские критерии указывают на строго эпигастральную локализацию. Проведенный нами анализ показал, что это встречается лишь у половины детей (52,8%). У другой половины боль отмечалась и в других областях живота, наряду с эпигастрием, прежде всего, в околопупочной области. Такое сочетание выявлено у каждого третьего пациента (32,8%). Сочетание эпигастральной боли с болью другой локализации отмечалось значительно реже: в правом подреберье она выявлена у 8,9% (16 чел.), в левом подреберье у 5,5% (10 чел.).

Дискинетические симптомы имели место у 52,8% (112 чел.). Среди детей дошкольного возраста они отмечались у 58,5% (31 чел.), в 7-11 лет у 39,2% (29 чел.), в 12-17 лет у 61,2% (52 чел.). Наиболее часто встречалась тошнота 20,7 – 37,6%, у каждого пятого ребенка (21,7%) выявлялось чувство быстрого насыщения, у 19,8% детей (42 чел.) имелась отрыжка, рвота у 13,2% (28 чел.), реже предъявлялись жалобы на чувство тяжести в эпигастрии (15,0%) и практически отсутствовали жалобы на чувство переполнения в эпигастрии. Особо следует отметить жалобы на изжогу, которая беспокоила каждого десятого ребенка с ФД (9,0%). Наиболее часто она встречалась среди детей старшего школьного возраста – 15,3%, реже в младшем школьном – 8,1%, а у дошкольников отсутствовала. Во II Римских критериях изжога была исключена из перечня симптомов ФД как характерное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, но так как у больных изжога не была ведущей и единственной жалобой, характеризовалась кратковременностью и непостоянством, отсутствовали другие рефлюксные симптомы и, самое главное, при ЭГДС не выявлялись признаки эзофагита, мы сочли ее проявлением именно ФД. Проведенные наблюдения пока-

зывают, что у детей с ФД изжога может наблюдаться и ее следует включить в перечень симптомов ФД.

Результаты эндоскопического обследования показали, прежде всего, небольшой процент детей (5,2%) с нормальной картиной слизистой оболочки желудка. У остальных 94,8% детей диагностированы в соответствии с минимальной стандартной терминологией Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии различные формы гастропатий (рис. 1) в сочетании с дуоденопатией. Превалирующей формой поражения желудка была эритематозная гастропатия, на долю которой приходилось 56,6-70,3% в зависимости от возраста. Значительно реже встречалась застойная гастропатия – 14,9-17,6%, особенностью которой является преобладание отека слизистой над гиперемией. Более выраженные изменения слизистой оболочки в виде гипертрофической антральной гастропатии выявлены у каждого десятого больного старше 7 лет и несколько чаще (15,1%) в 3-6 лет. Всего у 4 больных (1,9%) диагностирована геморрагическая гастропатия. Изолированные гастропатии при ЭГДС в нашем исследовании выявлены только у 24 человек (11,3%), а у подавляющего большинства они сочетались с дуоденопатией. Отметим, что первый опыт применения новой эндоскопической терминологии показал не только возможность ее использования в педиатрии, но и целесообразность, т.к. она позволяет более дифференцированно описать имеющиеся воспалительные изменения в желудке. ДГР диагностирован у каждого пятого пациента (19,8%). Недостаточность кардиального сфинктера без эзофагита имела у 13,7% (29 чел.).

Гистологическое исследование гастробиоптатов проведено у 170 из 212 детей. Установлено, что признаки хронического гастрита определяются у 85,3% детей с ФД, а нормальное строение слизистой оболочки отмечалось у 14,7% (рис.2). Наиболее характерным для детей гастритическим признаком являлась мононуклеарная инфильтрация, выявленная у 85,3% с незначительными колебаниями в возрастные периоды (82,2-88,1%). Преобладала слабая степень ее выраженности, но отмечалась тенденция к увеличению степени инфильтрации с возрастом. Инфильтрация нейтрофилами – показатель активности гастрита,

имелась у 34,1% и также наблюдалось увеличение количества детей с более выраженной степенью инфильтрации в школьном возрасте: сильная степень выявлена только у каждого десятого ребенка в 12-17 лет, частота средней степени возрастает с 18,2% в 3-7 лет до 39,3% в 12-17 лет. Хеликобактерная инфекция гистологически была определена у 45,9% больных. Слабая степень обсемененности выявлена у каждого второго пациента (51,3%), средняя у каждого третьего (33,3%), сильная – у каждого седьмого (15,4%). Атрофические изменения диагностированы у 17,1% больных только школьного возраста. У единичных больных выявлена средняя степень атрофии, большинство детей (80,0-88,9%) имели слабую степень ее выраженности. Эти данные были получены при исследовании первичных биопсий, которые брались до лечения. Мы обратили внимание на тот факт, что в повторных биопсиях через 3-4 недели после лечения атрофические изменения отмечены всего у 4 больных (8,5%). Столь быстрое обратное развитие атрофии невозможно объяснить высокими адаптивными регенераторными возможностями детского организма. Очевидно, речь идет о ложной атрофии, возникающей на фоне инфильтрации, а не об истинной, под которой понимают необратимую утрату желез желудка с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью (R.Genta, 1997, Аруин Л.И. с соавт., 1998). Кишечная метаплазия не характерна для гастритических изменений у детей, что демонстрирует ее отсутствие у 99,3% больных и обнаружение ее только у одного больного слабой степени выраженности.

Таким образом, симптомокомплексу ФД соответствуют два морфологических варианта состояния слизистой оболочки желудка. Преобладающим, независимо от возраста, является хронический гастрит, выявленный у 82,2-95,9%, и значительно реже нормальная картина слизистой. Исходя из морфологической структуры, можно заключить, что понятие ФД объединяет в единую нозологическую единицу, как считалось ранее, два взаимоисключающих заболевания – ХГ и функциональные расстройства желудка.

Изучение соотношения ХГ и ФД проведено путем сопоставления морфологической картины слизистой оболочки желудка в двух группах больных старше-

го школьного возраста (табл. 1), отличающихся наличием клинической симптоматики.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТРУМ-БИОПСИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ СИМПТОМОВ ДИСПЕПСИИ

Признаки	I группа, n=66		II группа, n=47		Сравнение I-II	
	Кол-во	%	Кол-во	%	U	p
Норма	10	6,6	4	8,5	312,5	0,961
Хронич.воспаление:	56	84,5	43	91,5	274,5	0,402
▪ слабой ст.	29	51,8	25	58,1	137,5	0,613
▪ средней ст.	24	42,8	17	39,5	144,0	0,584
▪ сильной ст.	3	5,4	1	2,4	214,0	0,228
Активный гастрит:	28	42,4	16	34,0	20,0	0,080
▪ слабой ст.	14	50,0	9	56,3	287,5	0,533
▪ средней ст.	11	39,3	6	37,5	300,0	0,760
▪ сильной ст.	3	10,7	1	6,25	287,5	0,482
<i>H. pylori</i> :	37	56,1	28	59,6	82,0	0,415
▪ слабой ст.	15	40,6	17	60,7	142,0	0,058
▪ средней ст.	13	35,1	8	28,6	280,0	0,548
▪ сильной ст.	9	24,1	3	10,7	123,0	0,302
Атрофия:	20	30,3	10	21,3	133,5	0,525
▪ слабой ст.	16	80,0	10	100	250,0	0,156
▪ средней ст.	4	20,0	--	--	40,0	0,314
Кишечная метаплазия слабой ст.	1	1,8	--	--	40,5	0,770

В I группе, куда вошли 66 детей 12-17 лет с выраженной диспептической симптоматикой, признаки хронического воспаления слизистой выявлены у 84,5% больных, активный гастрит у 42,4%, НР у 56,1%, атрофия у 30,3%, кишечная метаплазия у 1,8%. Во II группе, которую составили 47 детей с бессимптомным (не менее 2 лет) течением ранее диагностированного ХГ (ХГД), хроническое воспаление имелось у 91,5%, активный гастрит у 34,0%, *H. pylori* у 59,6%, атрофия у 21,3%. При сравнении гастритических признаков в двух группах больных нами не обнаружено достоверных различий в частоте признаков хронического гастрита при наличии симптомов диспепсии и латентном течении ($p>0,05$).

Так же не было выявлено достоверных различий и в распределении гистологических признаков ХГ при различных вариантах ФД, характеризующихся

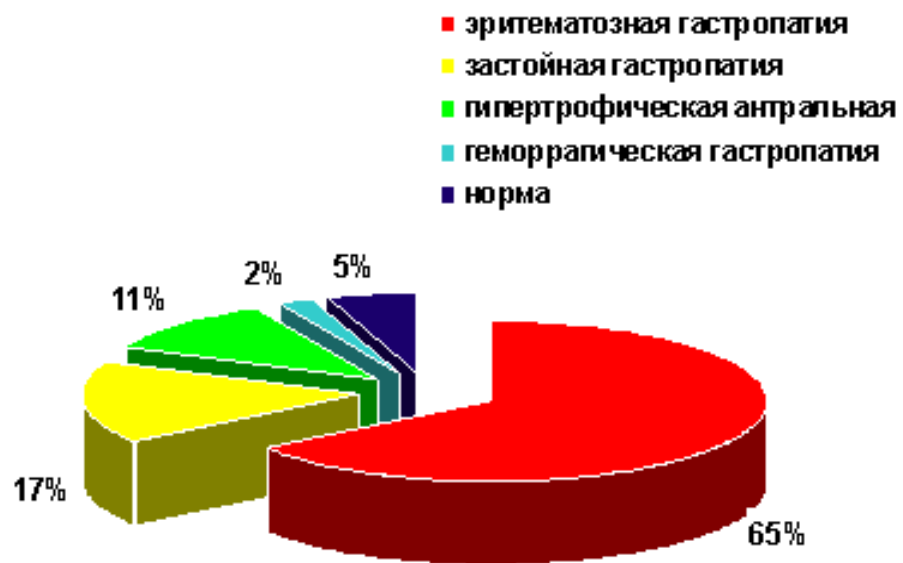
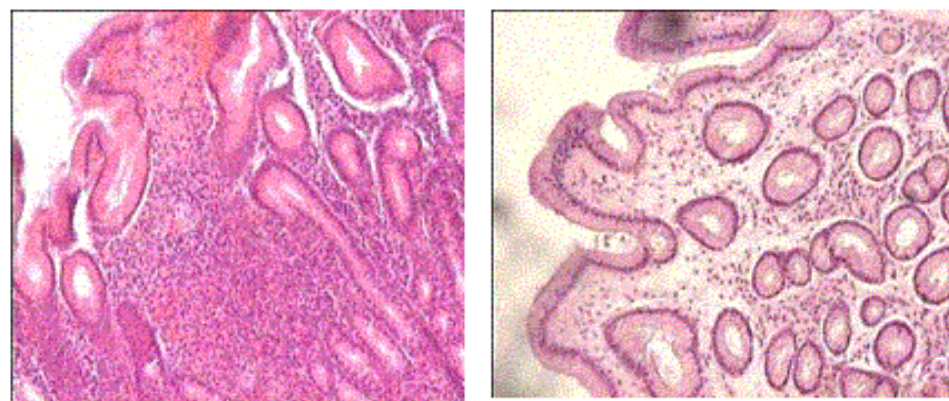


Рис. 1. Эндоскопическая структура ФД в соответствии с минимальной стандартной терминологией Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии.



Хр. гастрит – 85,3%

Норма – 14,7%



Рис. 2. Результаты гистологического исследования при ФД.

определенной клинической симптоматикой (рис. 3). Это отмечено нами во все возрастные периоды (табл. 2). Полученные данные указывают на отсутствие зависимости между гастритическими морфологическими признаками и характером жалоб больного.

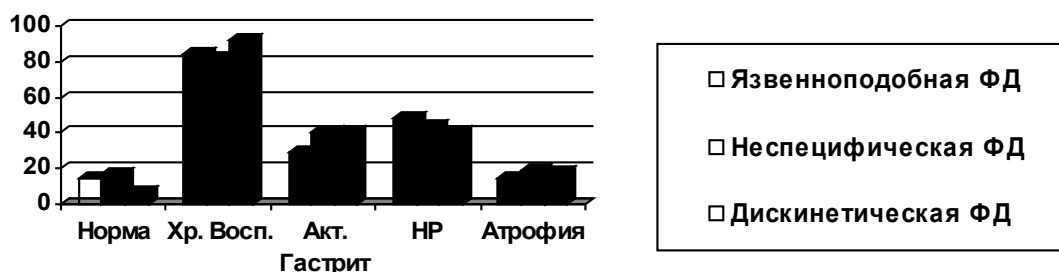


Рис. 3. Гистологическая характеристика вариантов ФД

Таблица 2

ВОЗРАСТНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ФД

ПРИЗНАК	ДОШКОЛЬ- ный возраст		Младший школьный возраст		Старший школьный возраст		Всего	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
БОЛЕВОЙ (ЯЗВЕННОПОДОБНЫЙ) ВАРИАНТ,								
	n=26		n=37		n=34		n=97	
Норма	4	15,4	5	13,5	6	17,6	15	15,5
Хроническое воспаление	22	84,6	32	86,5	28	82,4	82	84,5
Активный гастрит:	6	23,1	10	27,0	12	35,3	28	28,9
<i>Helicobacter pylori</i> :	7	26,9	18	4,6	22	64,7	47	48,5
Атрофия	--	--	4	10,8	11	32,4	15	15,5
Киш.метаплазия слабой ст	--	--	--	--	1	2,9	1	1,0
ДИСКИНЕТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ,								
	n=5		n=8		n=14		n=27	
Норма	1	20,0	--	--	1	7,1	2	7,4
Хроническое воспаление	4	80,0	8	100	13	92,8	25	92,6
Активный гастрит	1	20,0	4	50,0	6	42,8	11	40,7
<i>Helicobacter pylori</i>	2	40,0	3	37,5	7	50,0	12	44,4
Атрофия	--	--	2	25,0	3	21,4	5	18,5
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ,								
	n=14		n=14		n=18		n=46	
Норма	3	21,4	2	14,3	3	16,7	8	17,4
Хроническое воспаление	11	78,6	12	85,7	15	83,3	38	82,6
Активный гастрит	4	28,6	5	35,7	10	55,6	19	41,3
<i>Helicobacter pylori</i>	6	42,9	5	35,7	8	44,4	19	41,3
Атрофия	--	--	3	21,4	6	33,3	9	19,6

По всем признакам $p > 0,05$

Диагностируя варианты ФД, мы столкнулись с определенными трудностями и, поэтому, следующим этапом анализа стало изучение диагностической информативности признаков различных вариантов, рекомендованных для этого Римскими критериями II. При язвенноподобной диспепсии у детей подтверждена высокая информативность симптома «голодные боли» - Se 28,2%, Sp 87,5%, +PV 76,1%, -PV 53,5%. У симптома «ночные боли» Se, Sp, +PV равны 7,3 – 1 – 1% соответственно. Большие значения показателей имеются у таких симптомов как «уменьшение боли после еды и приема антацидов (30,6-61,4%), но сравнение их с аналогичными показателями для неспецифического варианта отмечает незначительное отличие между ними и, следовательно, ограниченность их использование в диагностике язвенноподобного варианта ФД.

При дискинетическом варианте низкие показатели информативности имелись у симптома «ощущение переполнения в эпигастрии» (Se, Sp, +PV, - PV равны 9,4 – 1 – 1 – 13,9%), рвоты (Se 21,9%, +PV 25%, - PV 13,6%). Но два симптома характеризовались высокими значениями анализируемых параметров, и тем самым подтвердили свою информативность у детей. К ним относится «чувство быстрого насыщения» и тошнота, которые имели соответственно Se 78,1% и 84,1%, Sp 88,3% и 79,4%, +PV 54,2% и 42,2%.

Учитывая изложенное, для оптимизации подходов в диагностике вариантов ФД у детей нами предложены несколько дополнительных критериев и определена их диагностическая информативность. Для язвенноподобного варианта это наличие околопупочных болей (Se 29,8% Sp 62,5%, +PV 75%), для дискинетического – плохой аппетит (Se 62,5% Sp 88,9%, +PV 50,0%), для неспецифического - разлитая, не зависящая от приема пищи боль (Se 75,0% Sp 72,4%, +PV 50,6%), плохой аппетит (Se 35,7% Sp 87,2%, +PV 50,0%), изжога (Se 14,3%, Sp 93,8%, +PV 44,4%).

Нам представляется целесообразным заменить название «язвенноподобный» вариант на «болевой». На необходимость замены указывают следующие данные: Во-первых, разнообразие клинического течения язвенной болезни. Проведенное изучение клинической картины язвенной болезни 12-перстной

кишки (36 чел.) и желудка (3 чел.) показало, что типичная симптоматика (голодные, иногда ночные, боли проходящие после еды), предложенная римскими критериями для язвенноподобного варианта выявлена только у 46,1% детей (18 чел.). У 43,6% отмечались самые разнообразные боли (после еды, независимо от еды, другие), а у 10,3% (4 чел.) боли и другие симптомы отсутствовали (у 3 язва была эндоскопической находкой, у 1 дебютировала кровотечением). Исходя из этого, мы считаем не логичным характеризовать вариант диспепсии симптоматикой, имеющейся лишь у половины больных. Во-вторых, не логично говорить о язвенноподобной симптоматике после исключения язвы по результатам ЭГДС, которая всегда проводится больным с ФД. В-третьих, опыт применения диагноза ФД, показал, что указание на язвенноподобный вариант вызывает вопросы и недоумение у родителей «язва ли у ребенка?», «означает ли диагноз, что у ребенка будет язва?», хотя хорошо известно, что трансформация хронического гастрита в язвенную болезнь отмечается у небольшого числа больных. В-четвертых, известно, что не имеют содержательного значения названия, основанные на подобии другой патологии. По нашему мнению термин «болевогой» вариант более точен, отражает принципиальный подход (преобладание боли), определенный Римскими критериями, а также сложный патогенетический механизм ноцепции, лежащий в основе возникновения симптомов при этом варианте, аналогично дискинетическому.

Для реализации одной из задач исследования нами проведен серологический скрининг на наличие аутоиммунного гастрита (АГ) у 70 детей с аутоиммунной эндокринной, ревматологической, гастроэнтерологической и пульмонологической патологией (табл. 3).

У 66 человек результат обследования на антипариетальные антитела (AntiGPC) был отрицательным (0,3-44,3 ед/мл), что свидетельствовало об отсутствии у них АГ. У 3 человек содержание AntiGPC было от 144,4 до 173,3 ед/мл, что подтверждало наличие АГ. Обращал на себя внимание пятилетний ребенок, у которого отрицательный результат значительно превышал другие отрицательные результаты – 86,6 ед/мл. При повторном обследовании через 10

Распределение обследованных детей по нозологическим единицам

Основной диагноз	Сопутствующие заболевания	Кол-во детей, чел	Выявлено с аутоиммун. гастритом, чел
Сахарный диабет I типа	Аутоиммунный тиреозит	2	2
	Нетоксический зоб	10	--
	Бронхиальная астма	1	--
Аутоиммунный тиреозит		8	--
	Гипопаратиреоз	1	--
Идиопатический фиброзирующий альвеолит		3	1
Ювенильный ревматоидный артрит		18	--
Другие ревматологические заболевания		3	--
Склеродермия		6	--
Системная красная волчанка		2	--
Неспецифический язвенный колит	Гепатит (исключены А,В,С)	3	1
		3	--
Другие эндокринные заболевания		6	--
Другие гастроэнтерологические заболевания		4	--

месяцев уровень антител увеличился и достиг «серой зоны» – 115,0 ед/мл. На основании сероконверсии у этого ребенка был диагностирован АГ. Таким образом, серологически АГ был установлен у 4 пациентов: у двух девочек 9 и 15 лет, страдающих сахарным диабетом 1 типа и аутоиммунным тиреозитом, у мальчика 5 лет с неспецифическим язвенным колитом и гепатитом (исключены А, В, С) и у мальчика 11 лет с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. У всех детей АГ явился компонентом аутоиммунного процесса с поражением нескольких органов.

Проведенное этим детям гастроэнтерологическое обследование позволило установить следующие особенности АГ в детском возрасте:

- Гастроэнтерологические жалобы минимальные:
 - Редкие эпигастральные боли (3 чел.), не интенсивные, не связанные с приемом пищи, без нарушения самочувствия;
 - Отсутствие жалоб (1 чел.);

- Эндоскопические данные неспецифичные:
 - Эритематозная гастропатия, дуоденопатия (2 чел.);
 - Застойная антральная гастропатия (1 чел.);
 - (1 чел. отказался от ЭГДС)
- Гистологические данные не характерные:
 - Хронический активный гастрит у 2 чел. слабой и у 1 чел. умеренной степени активности;
 - Очаговая атрофия слабой степени у 1 чел.
- Сочетание с хеликобактерной инфекцией у 3 детей (*Anti H.pylori* Ig G,M > N, гистологически НР (+));
- Отсутствие В₁₂-дефицитной анемии.

Всем четырем больных было проведено повторное серологическое обследование на наличие AntiGPC через 8-12 месяцев, которое, во-первых, подтвердило диагноз у всех больных, во-вторых, выявило различную динамику уровня антител. У 5-летнего мальчика уровень антител увеличился в 1,3 раза, т.е. наблюдалась сероконверсия. У 11-летнего мальчика с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом AntiGPC уменьшились с 173,3 ед/мл до 127,0 ед/мл, что связано с постоянным приемом ребенком иммунодепрессанта азатиоприна по основному заболеванию. У девочек 9 и 15 лет содержание антипариетальных антител оставалось практически неизменным.

Вопросы взаимосвязи ФД и *H.pylori* продолжают оставаться дискуссионными, что побудило нас к исследованию некоторых аспектов данной проблемы. Первый вопрос, который мы изучали, был связан с диагностической точностью методов, применяемых в диагностике хеликобактерий. Это было обусловлено тем, что используя *H.pylori* международные рекомендации и рекомендации Российской группы по изучению *H.pylori* об обязательном применении двух методов для его выявления, мы встречались с ситуациями, когда получали взаимоисключающие результаты, что, безусловно, сказывалось на качестве его диагностики. Сопоставления результатов диагностики *H.pylori* проводилось у 236 пациентов, в т.ч. у 9 человек с язвенной болезнью, у 39 с эрозиями, у 8 с нормаль-

ной слизистой оболочкой, у остальных 180 детей с различными формами гастритов.

Прежде всего, оценивали неинвазивный «хелик-тест» (ООО «АМА», Санкт-Петербург) путем сопоставления его результатов с результатами других методов, проведенного у 49 больных (табл. 4).

Таблица 4

Оценка диагностической эффективности «хелик теста»

	Гистология			Уреазный тест			Цитология		
	НР+	НР-	Всего	НР+	НР-	Всего	НР+	НР-	Всего
НР+	3	6	9	9	7	16	9	7	16
НР-	0	3	3	1	4	5	0	0	0
Всего	3	9	12	10	11	21	9	7	16

Расчет показателей диагностической точности дал следующие значения: в сравнении с гистологическим методом – Se 100%, Sp 30%, +PV 42%, -PV 100%; с уреазным тестом - Se 90%, Sp 36%, +PV 56%, -PV 80%; с цитологическим методом - Se 100%, Sp 0%, +PV 56%, -PV 0%. В целом можно заключить, что хелик-тест обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью. Это означает, во-первых, что отрицательный результат теста позволяет с большой вероятностью исключить *H.pylori*, во-вторых, высокую вероятность ложноположительного результата. Диагностическая эффективность этого метода составляет 63 – 65%. Полученные нами данные не совпадают с данными А.А. Корсунского (2000 г.) (Se 92,4% Sp 90,6%) и подтверждаются авторами из Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии (Видманова Т.А. с соавт., 2004 г.) и Пермской медакадемии (Яковлева О.П. с соавт., 2006 г.).

С расхождениями результатов мы столкнулись и при применении других методов, которые стали уже традиционными, рутинными, но в настоящее время продолжают оставаться основными в диагностике *H.pylori*. Представляют интерес полученные данные в отношении цитологического метода, который до настоящего времени ограниченно применяется в диагностике *H.pylori*. Гистологическая и цитологическая диагностика применена нами у 52 детей. Хеликобактеропозитивными по данным цитологии были 27 человек (53,1%), а по гистоло-

гическому исследованию лишь 19 (36,0%). Расхождение результатов имелось у 15,4% (8 чел.) и совпадение у 84,6% (44 чел.). Следует отметить, что все случаи несовпадения связаны с отрицательным гистологическим результатом и обнаружением *H.pylori* цитологически. Более частое цитологическое выявление НР по сравнению с гистологическим связано с особенностями подготовки препаратов, а именно, отмыванием слизи и находящихся в ней бактерий, не адгезированных на поверхности эпителия.

Аналогичные расхождения выявлены и при сопоставлении результатов гистологии и уреазного теста у 92 детей. По уреазному тесту *H.pylori* диагностирован у 47 больных (51,1%), а гистологически у 39 (42,4%). Расхождение результатов было у 16 пациентов, что составило 17,4% и совпадение у 82,6%. Из этих 16 детей у 12 НР обнаруживался по уреазному тесту и отсутствовал в гистологических препаратах, что также можно объяснить смыванием *H.pylori* вместе со слизью при фиксации в формалине гистологического материала и включением его в исследование при уреазном тесте. У других 4 детей с расхождением данных картина была обратной (Г+У-) и связано это, вероятно, с очаговой обсеменённостью слизистой хеликобактером. Наименьшее число расхождений было в группе детей (53чел.), где сопоставлялись данные уреазного теста и цитологического исследования. Лишь у 2 детей (3,8%) имелось несовпадение результатов, а у 96,2% методы подтвердили результаты друг друга. Оба случая расхождения характеризуются *H.pylori*-позитивным цитологическим обследованием и отрицательным уреазным тестом, что также связано с очаговой обсеменённостью антрума.

При сравнении результатов изучения степени обсемененности гистологически и цитологически обнаруживаются определенные различия. По данным гистологического исследования слабая степень имела у 62,5% больных, средняя у 30,0%, сильная у 7,5%. По данным цитологического метода слабая степень была у 51,6% детей, средняя у 22,6%, сильная у 25,8%. Обращает внимание значимая разница в частоте сильной степени обсемененности, которая

цитологически диагностирована в 3 раза больше, чем гистологически, что также связано с особенностями методов.

Таким образом, анализ расхождений результатов диагностики *H.pylori* традиционными методами позволил выявить две клинически значимые причины этого: вымывание слизи и находящихся в ней хеликобактерий в процессе подготовки гистологического препарата; очаговый характер обсеменения хеликобактером слизистой антрального отдела. Указанные причины особенно важны в детском возрасте из-за преобладания слабой степени обсемененности, поэтому из инвазивных методов цитологическое исследование и уреазный тест имеют преимущество над гистологическим методом, улучшающее качество диагностики хеликобактериоза. Сочетание прямого цитологического метода и косвенного уреазного для обнаружения *H.pylori* – активного уреазопродуцента, позволяет повысить частоту его выявления и избежать как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Нами изучено содержание восстановленного глутатиона (Гл) и малонового диальдегида (МДА) в желудочном соке у детей с различными формами ХГ. Обследован 51 ребенок 7 – 16 лет, из которых гистологически у 48 диагностирован ХГ и у 3 нормальная слизистая желудка. Наличие одного этиологического фактора в виде *H. pylori* констатировано у 14 человек, Аллергический генез ХГ установлен у 15 детей. Сочетанное действие *H. pylori* и аллергии было у 10 человек, отсутствие указанных этиологических факторов имелось у 12 больных. У детей с нормальной слизистой желудка содержание восстановленного Гл составило $1,4010 \pm 0,5054$ ммоль/л, МДА $4,36 \pm 1,45$ мкмоль/л.

Установлено, что изменения Гл и МДА в желудочном соке при различных эндоскопических формах носят однонаправленный характер, а именно повышаются при эритематозной ($1,5124 \pm 0,4738$ ммоль/л; $6,62 \pm 5,3$ мкмоль/л соответственно) и гипертрофической гастропатиях ($1,5738 \pm 0,7230$ ммоль/л; $9,59 \pm 6,01$ мкмоль/л) и снижаются при эрозивной ($1,0696 \pm 0,2247$ ммоль/л; $2,15 \pm 0,39$ мкмоль/л). Полученные данные показывают, что в желудочном соке изменения системы ПОЛ – АОЗ носят не столь однозначный характер, как описыва-

ются в литературе: увеличение продуктов ПОЛ и снижение показателей АОЗ. В ходе нашего исследования установлен другой характер взаимосвязи между Гл, как показателем АОЗ, и МДА, как показателем ПОЛ. При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между содержанием Гл и МДА (коэффициент Спирмена 0,478, $p=0,001$). Такую зависимость можно объяснить активацией перекисного окисления в результате воспаления слизистой оболочки желудка и активацией компенсаторных антиоксидантных механизмов, что отражает повышение уровня Гл, при истощении которых будет происходить его снижение.

Установлена связь между степенью обсемененности слизистой хеликобактериями и уровнем глутатиона (рис. 4), характеризующаяся обратной корреляционной зависимостью (коэффициент Спирмена -0,29, $p=0,045$): с увеличением степени обсемененности *H. pylori* снижается содержание Гл. Достоверной связи НР с МДА не выявлено (коэффициент Спирмена - 0,218, $p=0,146$).

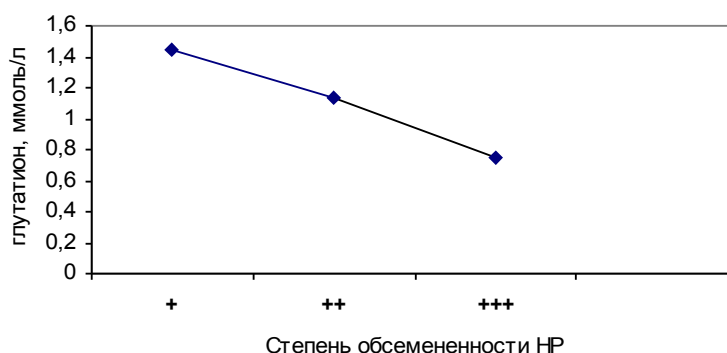


Рис. 4. Зависимость уровня Гл желудочного сока от степени обсемененности НР

Для оптимизации лечения был разработан способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности желудочных желез к ингибиторам желудочной секреции, на который получен патент Российской Федерации №2247981, приоритет от 19 сентября 2003 г. Технический результат достигается тем, что больному через три часа после приема антисекреторного препарата проводится ЭГДС, затем через эндоскопический катетер вводится в желудок 0,3% раствор конго-красного и проба считается положительной при сохранении красного цвета, что свидетельствует о хорошей чувствительности к данному препарату, а при появлении темно-синей или черной окрас-

ки – отрицательной, свидетельствующей о резистентности к данному препарату или этой дозе.

Оценка диагностической точности предложенного способа проведена путем сопоставления результатов с данными суточной рН-метрии с фармакологической пробой у 9 детей. У 5 человек оценивалась чувствительность к нексиуму (эзомепразолу), у 4 – к квамателу (фамотидину). Совпадение результатов отмечено у 8 больных, при этом у 7 человек определялась хорошая чувствительность к антисекреторным препаратам и у 1 ребенка резистентность к ним. Расхождение результатов было у 1 пациента, у которого исследуемым методом получен отрицательный результат пробы, а при рН-метрии зарегистрировано повышение рН более 4,0, что свидетельствовало об антисекреторном действии препарата. Таким образом, показатели диагностической точности составили: Se – 87,5%, Sp – 100%, +PV – 100%, -PV – 50%. Кроме этих 9 детей, метод экспресс-диагностики был применен нами у 48 больных ФД при использовании генерических препаратов фамотидина и омепразола, которые обладают меньшей биодоступностью и худшими фармакологическими свойствами, по сравнению с оригинальными. У 35 детей получен положительный результат пробы, у 13 – отрицательный. Из 13 пациентов у 8 отмечалось отсутствие антисекреторного эффекта на прием омепразола АО «Олайнфарм» (Латвия), у 5 - на прием фамотидина фирмы «Неморфарм». Так как преодоление резистентности предполагает повышение дозы, было проанализировано распределение этих детей в зависимости от принятой ими суточной дозы (рис. 5).

Две трети больных (8 чел., 61,5%) с резистентностью получали генерик в дозе 0,5-0,6 мг/кг и ещё одна треть (4 чел., 30,8%) в дозе 0,7-0,8 мг/кг и только 7,7% (1 чел.) в дозе 0,9-1,1 мг/кг. Среди детей с антисекреторным эффектом таких пациентов было 11,4 – 37,1 – 45,8% соответственно. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) в преобладании больных, получавших минимальную терапевтическую возрастную дозу препаратов, в группе с резистентностью к ацидосупрессору. Полученные данные свидетельствуют о том, что при использова-

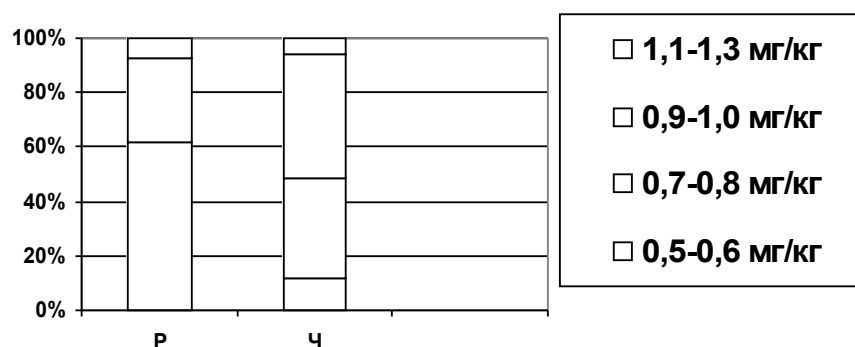


Рис. 5. Распределение детей в зависимости от суточной дозы антисекреторного препарата при резистентности (Р) и чувствительности (Ч) к нему.

нии генерических препаратов омепразола и фамотидина следует пользоваться дозой не менее 1 мг/кг/сутки, что значительно уменьшит число отрицательных результатов антисекреторной терапии при ФД.

Была изучена сравнительная симптоматическая эффективность генерических препаратов омепразола, H₂-блокаторов 2, 3 поколений и оригинального антацидного средства «гастал» (фирма "PLIVA"). 44 ребенка с ФД 7-16 лет получали в качестве монотерапии омепразол (1 гр.) производства АО «Олайнфарм» (Латвия). Язвенноподобный (болевой) вариант имел место у 21 чел. (47,7%), неспецифический у 13 чел. (29,5%) и дискинетический у 10 чел. (22,8%). 43 ребенка 7-16 лет получали монотерапию H₂-блокаторами (2 гр.) фирмы «Неторфарм» (15 чел. фамотидин, 28 чел. ранитидин). У них диагностирован язвенноподобный вариант ФД у 11 детей (25,6%), неспецифический у 19 детей (44,2%), дискинетический у 13 (30,2%). Гастал принимали 20 детей (3 гр.) 7 – 16 лет с ФД, в т.ч. с язвенноподобным вариантом 10 чел., с неспецифическим 5 чел. и дискинетическим также 5 чел.

Сравнительная оценка результатов терапии омепразолом (группа сравнения) и гастралом (группа контроля) дала следующие результаты (табл. 5). Через 3 дня терапии имеется высокая частота неблагоприятного исхода в группе контроля (50%), где применялся гастрал. В 2 раза меньше (23%) частота неблагоприятного исхода была в исследуемой группе. Показатель «снижение абсолютного риска» (САР), который часто называют также «терапевтической пользой»,

Таблица 5

Показатели сравнительной оценки лечения ФД генериком омепразола и га-
сталом

ЧИК, %	ЧИЛ, %	САР,%	ОР	СОР,% (95%ДИ)	ЧБНЛ (95%ДИ)	ОШ	χ^2	p
Через 3 – 4 дня								
50	23	27	0,46	54 (46-63)	4 (3-5)	0,29	5,48	<0,05
Через 7 – 8 дней								
25	9,1	15,9	0,36	63 (42-70)	6,3 (4-9)	0,37	2,35	>0,05

составил 27%. Важными критериями, указывающими на эффективность вмешательства, являются относительный риск (ОР) и снижение относительного риска (СОР). В нашем исследовании эти показатели составили 0,46 и 54%, что означает клинически значимое снижение риска развития диспептических жалоб через 3-4 дня от начала терапии при применении генерического омепразола. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода (ЧБНЛ) составило 4. Отношение шансов (ОШ), равное в данном случае 0,29, указывает, что вероятность наступления неблагоприятного исхода в группе лечения ниже чем в контрольной. Полученные различия достоверны и они показывают, что в первые дни лечения генерик омепразола более эффективен в купировании диспептических симптомов у детей, чем гастрал.

Через 7-8 дней результаты лечения в исследуемой группе также предпочтительнее, чем в контрольной. Так неблагоприятный исход встречался в 2,7 раза реже (9,1% и 25% соответственно). САР составило 15,9%, что почти в 2 раза меньше, чем в первые дни терапии. Полученные в сравниваемых группах значения ОР (0,36) и СОР (63%) указывают на эффективность применения омепразола по сравнению с гастралом. ЧБНЛ равно 6,3. Однако, статистический анализ показал, что различия не являются достоверными. Эти данные свидетельствуют, что генерический омепразол при однонедельном применении утрачивает значимые преимущества перед гастралом, хотя и более часто приводит к благополучному исходу при купировании симптомов диспепсии. Можно предполагать, что более длительное использование антацидов будет сопровождаться дальнейшим уменьшением различий по сравнению с приемом генерика омепразола.

При сравнении эффективности лечения генериками фамотидина, ранитидина и гастралом были получены следующие аналогичные данные (табл.6). После 3 дней терапии частота неблагоприятных исходов в контрольной группе почти в 2 раза превышает частоту в группе сравнения (50% против 23,3%). Применение блокаторов вторых гистаминовых рецепторов оказалось эффективнее на 26,7%, на что указывает САР. Также о большей эффективности

Таблица 6

Показатели сравнительной оценки лечения ФД генериками H₂-блокаторов и гастралом

ЧИК, %	ЧИЛ, %	САР,%	ОР	СОР,% (95%ДИ)	ЧБНЛ (95%ДИ)	ОШ	χ^2	p
Через 3 – 4 дня								
50	23,3	26,7	0,42	58 (40-65)	3,5 (3-5)	0,26	5,57	<0,05
Через 7 – 8 дней								
25	13,9	11,1	0,48	52 (40-68)	7,7 (4-12)	0,39	2,24	>0,05

исследуемых препаратов свидетельствуют показатели ОР (0,42) меньше единицы и СОР (58%), превышающий 50%. ЧБНЛ равно 3,5. Показатель ОШ (0,26) также указывает на уменьшение вероятности неблагоприятного исхода в группе сравнения. Полученные различия достоверны ($p < 0,05$). Через неделю монотерапии результаты в группе сравнения также предпочтительнее, чем в контрольной. Неблагоприятные исходы встречаются в 2 раза реже (13,9% против 25%). САР составило 11,1%, что более чем в 2 раза меньше, чем в первые дни терапии. Полученные значения ОР (0,48) и СОР (52%) указывают на эффективность исследуемой группы препаратов. Однако, статистический анализ показал, что выявленные различия не достоверны ($p > 0,05$). Это позволяет судить о том, что через неделю терапии сохраняется лишь тенденция большей эффективности генериков H₂-блокаторов по сравнению с антацидами. Гастрал, как представитель антацидных препаратов, вызывает более медленное развитие реконвалесценции, но уже к 7-8 дню его эффективность сопоставима с эффективностью генериков H₂-блокаторов.

Интересными являются данные по сравнению генерических препаратов блокаторов H⁺K⁺АТФ-азы и H₂-рецепторов. Мы не обнаружили клинических

преимуществ какой-либо группы как в первые дни лечения, так и спустя 7 дней. Результаты сравнительного анализа отражает таблица 7.

Таблица 7

Показатели сравнительной оценки лечения ФД генериками Н₂-блокаторов и омепразола

ЧИК, %	ЧИЛ,%	САР,%	ОР	СОР,%	ЧБНЛ	ОШ	χ^2	p
Через 3 – 4 дня								
22,7	23,3	0,6	1,05	5	100	1,38	1,49	>0,05
Через 7 – 8 дней								
9,1	13,9	4,8	0,75	0,25	33,3	0,77	0,49	>0,05

Также были получены данные по антисекреторной и симптоматической эффективности у детей младшего школьного возраста с ФД оригинальных препаратов нексиума (эзомепразол) и кваматела (фамотидин).

Суточное мониторирование рН показало, что антисекреторное действие впервые принятой дозы эзомепразола наблюдалось у 9 из 11 детей (81,8%). Резистентными к первой дозе оказались 2 человека (18,2%), из них один к 20 мг (рис. 6), другой к 40 мг препарата. Представляют интерес количественные данные по характеристике антисекреторного действия. После первого приёма 20 мг эзомепразола рН=4,0 достигается в среднем через 65 мин. Длительность латентного периода колебалась в очень широком диапазоне и отличалась у различных больных в несколько раз (min 25, max 99). Эффективное антисекреторное действие (ЭАД) продолжалось 427 мин (min 260, max 540), средний показатель рН при этом составил 4,3 (min 3,7, max 5,8). В целом, эффективность действия за сутки достигала 29,7% (min 18,1, max 37,5). Важно отметить, что повышение рН до нейтральных и щелочных значений наблюдалось не у всех больных и в среднем составляло 85,8 мин (min 0, max 224) или 18,0% (min 0, max 44,5) всего антисекреторного действия.

Впервые принятые 40 мг эзомепразола вызывали повышение рН до 4,0 через 86,5 мин, также с большими индивидуальными колебаниями (min 21, max 180). Продолжительность ЭАД достигала 856,5 мин (min 660, max 1350) при среднем рН 5,8 (min 5,2, max 6,8). Эффективность действия составила 47,0%

(min 43,8, max 50,4). Повышение рН более 6,0 отмечалось у всех больных, сохраняющееся в среднем 346,7 мин (min 86, max 591) или 40,0% (min 11,8, max 68,1) ЭАД. Полученные данные показывают, что использование в качестве первой дозы однократно 40 мг эзомепразола у детей младшего школьного возраста приводит к более выраженному антисекреторному действию как по силе, так и по продолжительности. Это закономерный и объяснимый результат, так как известна дозозависимость кислотосупрессии ИПП, характерная и для эзомепразола.

Клиническое значение полученного результата состоит том, что применение эзомепразола однократно в дозе 1 мг/кг/сутки позволяет: во-первых, уже с первого дня лечения получить продолжительный антисекреторный эффект – не менее 11 часов, тем самым добиться быстрого болеутоляющего действия; во-вторых, также с первого дня создать оптимум для антихеликобактерной терапии, если она показана.

Из числа обследованных нами детей один ребёнок заслуживает особого внимания, так как у него зафиксировано действие эзомепразола в два раза превышающее результаты аналогичной дозы у других пациентов - кислотосупрессия 22 часа с двумя эпизодами ночного кислотного прорыва продолжительностью 1 час 15 мин и 1 час 40 мин (рис. 7). Из 9 детей, у которых получен антисекреторный эффект, ночной кислотный прорыв мы наблюдали лишь у 2 больных: у мальчика 12 лет и у девочки 8 лет. Таким образом, феномен ночного кислотного прорыва, описанный у взрослых, встречается и у детей с ФД и частота его по нашим данным составляет 22%, что значительно реже, чем у взрослых, у которых его частота достигает 70-80%.

Наши наблюдения за детьми, получавшими эзомепразол, показали не только его антисекреторное действие, но и хорошую клиническую эффективность. В течение одного -двух дней удалось купировать полностью симптоматику у всех детей, в т.ч. у 2 пациентов с резистентностью благодаря повышению дозировки. Каких-либо побочных реакций выявлено не было, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности данного препарата.

Впервые принятая доза кваматела сопровождалась антисекреторным действием у всех 10 наблюдаемых детей с ФД. Резистентности выявлено не было. Результаты количественной оценки ацидосупрессивного действия препарата у детей младшего школьного возраста представлены в таблице 8

Таблица 8

Показатели антисекреторного эффекта кваматела в первый день приема у детей с ФД

Латентный период, мин	Эффективное антисекреторное действие (ЭАД)				
	Продолжительность, мин	Средний рН	Эффективность действия, %	рН > 6,0	
				Продолжительность, мин	% от ЭАД
46,1 (20–120)	521,2 (348-810)	5,65 (4,9-8,0)	36,2 (23,8-56,3)	202,8 (12-420)	39,2 (2,1-96,8)

Примечание: В скобках указаны min-max значения показателей

Латентный период составил в среднем 46,1 мин со значительными колебаниями от 20 до 120 мин, но у большинства больных (8 чел.) он не превышал 45 мин. Продолжительность эффективного антисекреторного действия была более 8 часов и колебалась от 6 до 13 часов, средний показатель рН при этом составил 5,65 (min-max 4,9-8,0). Эффективность действия за сутки достигала 36,2%. Повышение рН до нейтральных и слабощелочных значений наблюдалось у всех больных и в среднем составило около 3,5 часов, но имелся большой интервал колебаний.

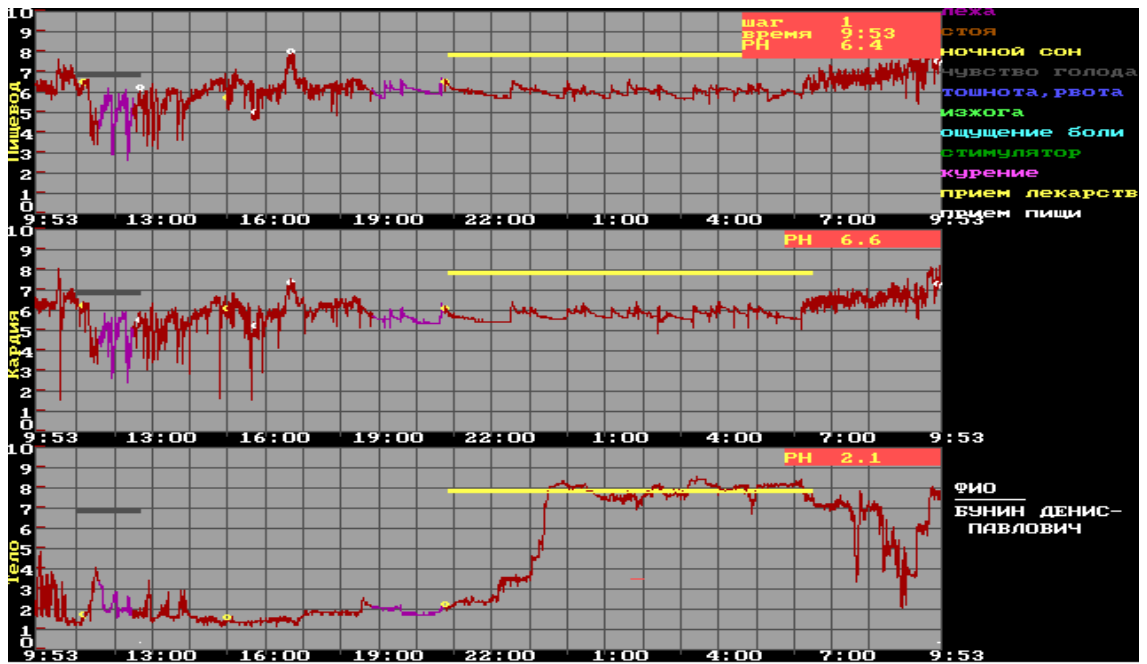


Рис. 6. pH-грамма мальчика 8 лет. Резистентность к эзомепразолу.

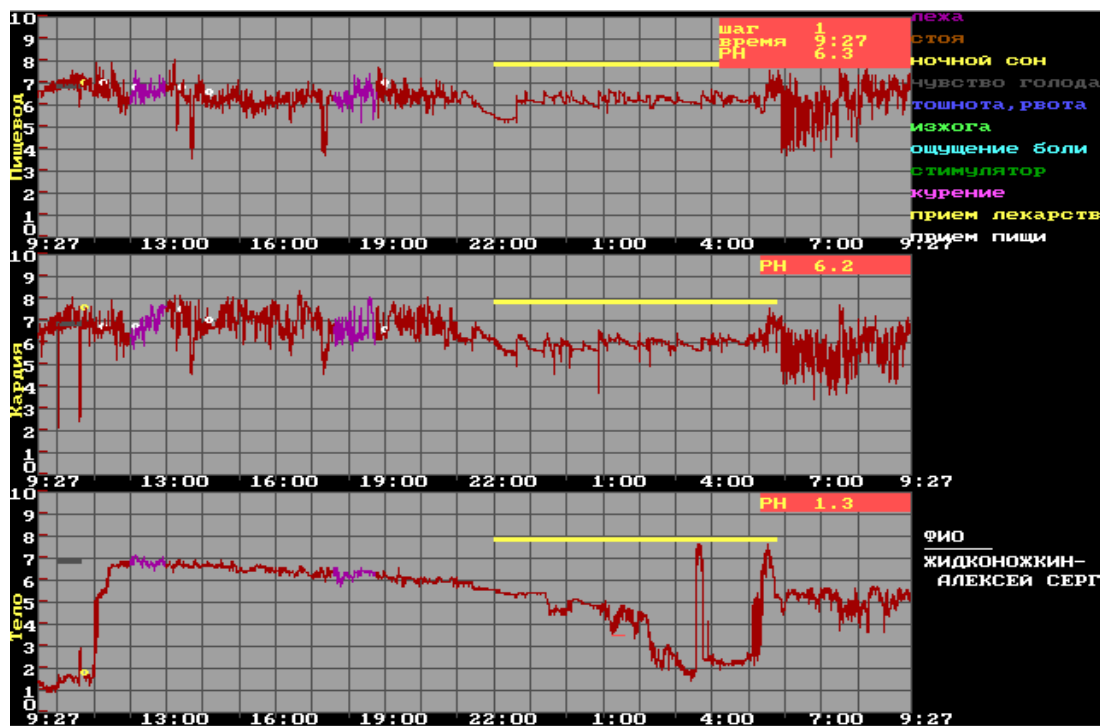


Рис. 7. pH грамма мальчика 12 лет. Действие однократной дозы 40 мг эзомепразола с 2 эпизодами ночного кислотного прорыва».

Оценивая клинические симптомы на фоне антисекреторного действия, следует отметить значимую положительную динамику в течение уже первых суток. Так из 10 детей, у которых имелись до лечения жалобы на эпигастральные / параумбиликальные боли, у 5 человек они купировались, а у остальных 5 пациентов, хотя и остались, но стали менее выраженные, что отражает изменение балльной оценки боли (рис. 8). Так, до лечения 4 ребенка охарактеризовали беспокоящие боли как сильновыраженные, т.е. в 3 балла, 5 детей в 2 балла и один в 1 балл, средний показатель $2,3 \pm 0,56$. После однодневного лечения препаратом из 5 чел. с сохраняющимися болями двое дали им оценку в 2 балла и трое в 1 балл, средний показатель стал $1,4 \pm 0,32$. Жалобы на тошноту сохранились у 3 из 6 детей. Другие симптомы (изжога отрыжка, рвота) купировались полностью. Ни у одного ребенка при наблюдении в течение первых суток приема кваматела не возникло необходимости в назначении спазмолитических препаратов. Через 3-4 дня терапии боли и тошнота купировались у всех больных. Каких-либо побочных действий препарата нами не отмечено.

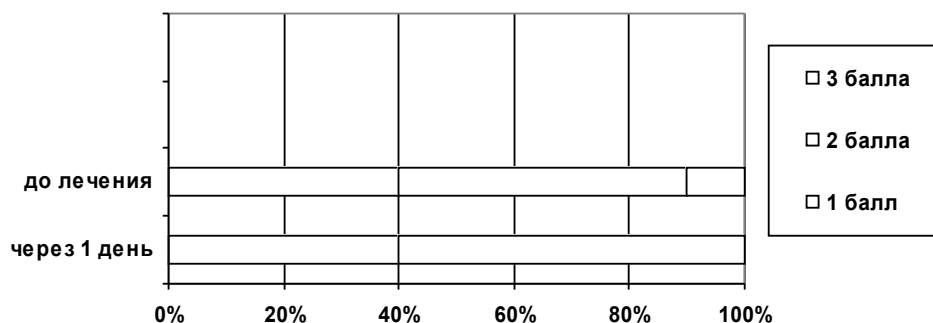


Рис. 8. Динамика выраженности боли при лечении квамателом.

Следующим аспектом разработки оптимизации лечения стал анализ некоторых малоизученных вопросов проблемы антихеликобактерной терапии при ФД у детей и, прежде всего, отдаленных результатов ее применения. Для реализации этой задачи повторно обследован 71 ребенок с интервалом 3 – 3,5 года и проанализировано течение у них заболевания.

Проведенное в динамике обследование обнаружило *H. pylori* у 53 детей из 71 (74,6%), хеликобактернегативными были 18 человек (25,4%). Интересными

оказались ретроспективные данные этих детей в отношении течения хеликобактериоза (рис. 9). Из 53 *H. pylori* -положительных детей три года назад успешная эрадикация была подтверждена у 34 чел., и у 19 она не была достигнута после тройной терапии. Таким образом, констатирована реинфекция *H. pylori* у 70,8% (34. чел.) больных и продолжение течения ассоциированного с НР ХГ у 29,2% (19 чел.). Из 18 *H. pylori* -негативных детей у 14 продолжалось состояние

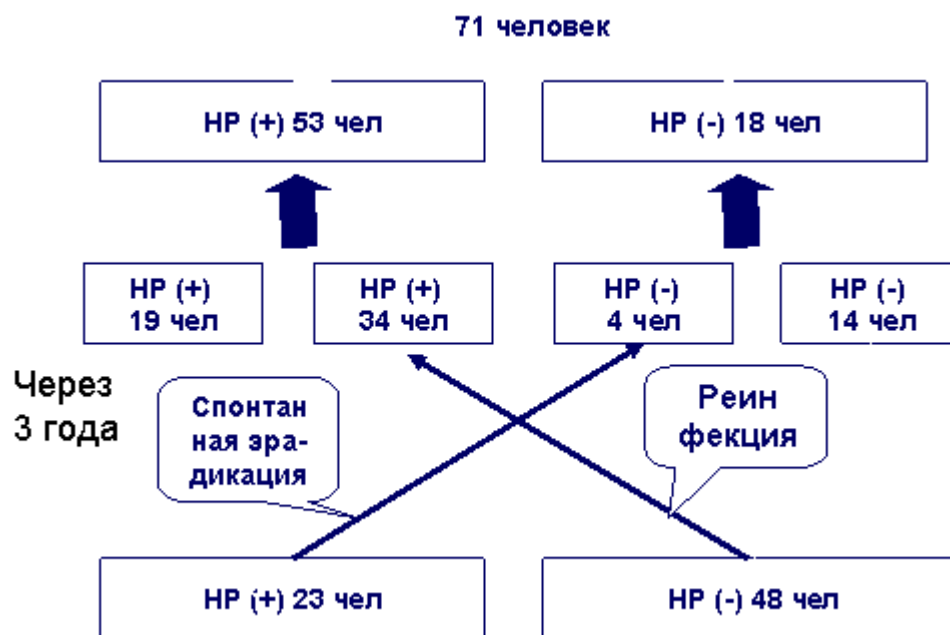


Рис. 9. Динамика (ретроспективная оценка) хеликобактерной инфекции при 3-летнем катамнезе

эрадикации, что свидетельствовало об успешно проведенной три года назад терапии, а у других 4 человек тесты дали отрицательный результат, несмотря на то, что три года назад дважды подтверждалось наличие *H. pylori* (при первичном обследовании и контроле эрадикации). Для исключения ложноотрицательных результатов были повторно пересмотрены стекла, но *H. pylori* при этом выявлен не был. Эти данные свидетельствуют о спонтанной ликвидации пилорического хеликобактера, т.к. никто из больных повторно антихеликобактерную терапию не получал. Следует отметить, что трое из 4 детей за истекшие 3 года применяли несколько раз антибиотики для лечения инфекции носоглотки и органов дыхания, но всегда в виде монотерапии, комбинации антибактериальных препаратов не использовалось. Таким образом, получены данные, свидетельствующие о возможности спонтанной эрадикации у детей в отдельных слу-

чаях, связанных, вероятно, с активацией местных и общих иммунобиологических факторов в результате каких-либо причин.

Для анализа динамики заболевания было выделено три группы:

- 1 группу составили 34 ребёнка с реинфекцией *H. pylori*;
- 2 группу составили 19 детей с продолжающейся инфекцией *H. pylori* ;
- 3 группа – 18 детей с успешной эрадикацией и самоизлечением *H. pylori*.

Клиническая характеристика выделенных групп при первичном и катamnестическом обследовании представлена в таблице 9.

Таблица 9

Результаты катamnестического обследования детей с *H. pylori* -позитивной ФД
(чел.)

Симптом, признак	1 группа		2 группа		3 группа	
	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года	До лечения	Через 3 года
<u>Клиническое течение</u>						
Улучшение		24 (70,6%)		14 (73,7%)		14 (77,8%)
Без перемен		6 (17,6%)		3 (15,8%)		3 (16,7%)
Ухудшение		4 (11,8%)		2 (10,5%)		1 (5,5%)
<u>Данные ЭГДС</u>						
Эритематозная гастропатия	23 (67,6%)	25 (73,5%)	13 (68,4%)	13 (68,4%)	10 (55,6%)	14 (77,7%)
Застойная гастропатия	4 (11,8%)	6 (17,6%)	2 (10,5%)	3 (15,8%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)
Гипертрофич. гастропатия	7 (20,6%)	2 (5,9%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)	4 (22,2%)	--
Эрозивная дуоденопатия	--	1 (2,9%)	--	1 (5,3%)	--	--
Рефлюкс-эзофагит	--	3 (8,8%)	--	4 (21,1%)	--	2 (11,1%)
<u>Данные гистологии (M±σ)</u>						
Хр. воспаление	1,56±0,63	1,71±0,40	1,48±0,49	1,73±0,36	1,54±0,43	1,58±0,57
Активность	1,43±0,29	1,66±0,39	1,41±0,43	1,69±0,33	1,51±0,45	1,32±0,30
Атрофия	0,26±0,02	0,39±0,06	0,23±0,02	0,39±0,10	0,25±0,05	0,20±0,03
Норма	--	--	--	--	--	3 чел. (16,7%)

Оценивая изменение клинических данных за 3 года, можно отметить:

- Положительную клиническую динамику течения заболевания у больных как при наличии (70,6-73,7%), так и при отсутствии (77,8%) *H. pylori*, что проявляется уменьшением числа больных с жалобами на боли ($p < 0,05$), другие симптомы ($p > 0,05$), а также уменьшением степени выраженности симптомов при их наличии;
- Сохранение морфологических признаков хронического гастрита у 100% детей при наличии *Helicobacter pylori* и у 83,3% при его отсутствии;
- Развитие эрозий луковицы 12-перстной кишки у 3 – 5% только хеликобактерпозитивных больных ФД;
- Развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во всех группах у 9 – 21% детей с ФД, о чем свидетельствует выявленный рефлюкс-эзофагит и увеличение числа детей с жалобами на изжогу.

Полученные данные позволили нам сформулировать показания для антихеликобактерной терапии у детей с ФД и был разработан способ индивидуализации антихеликобактерной терапии у детей с ФД, на который был получен патент Российской Федерации №2275912, приоритет от 9 марта 2005 года. Технический результат достигается тем, что у детей с функциональной диспепсией при выявлении *Helicobacter pylori*, дополнительно определяется наличие гипертрофической гастропатии в антральном отделе желудка по данным ЭГДС, рецидивирование симптомов диспепсии в течение 1 года и более при лечении антацидами и антисекреторными средствами, наследственная отягощенность по язвенной болезни, указаний на эрозии в анамнезе. При наличии любого из этих признаков назначается эрадикационная терапия, а при их отсутствии лечение не назначается.

Почему именно эти признаки взяты в качестве определяющих?

1. Анализируя результаты обследования в катамнезе, мы обратили внимание на отсутствие больных с гипертрофической гастропатией при успешной эрадикации, а также значительное уменьшение (в три раза) числа больных, имеющих этот признак, в группе, где была достигнута эрадикация, но произошло реинфицирование. В группе с безуспешной эрадикацией этот признак встречался наиболее часто, хотя его частота также уменьшилась. Это показывает, что эрадикация НР сопровождается ликвидацией данной эндоскопической формы. Кроме этого, при гипертрофической гастропатии преобладают средняя (53,3%) и сильная (26,7%) степени хронического воспаления, активный

гастрит выявлен у 100% пациентов с преобладанием средней (46,7%) и сильной (33,3%) степени.

2. Проведенные в катамнезе наблюдения показали, что положительная клиническая динамика наблюдается не только при достижении эрадикации (3 группа), но и при сохранении хеликобактериоза (2 группа). Это указывает на то, что НР при ФД не требует срочной, неотложной терапии и она может быть отложена на определенное время, по нашему предложению на один год. В течение этого года больному следует назначать патогенетические средства (антациды, кислотосупрессоры, прокинетики, спазмолитики). В случае их неэффективности (сохранение и рецидивирование симптомов), следуя стратегии терапии Step-Up, назначение потенциально агрессивной антихеликобактерной терапии будет более обоснованным и целенаправленным.
3. В исследовании не выявлено преобладания хеликобактерной инфекции у детей с ФД, родители которых страдали язвенной болезнью. Наследственная отягощенность по ЯБ имела лишь у 5 человек (7,0%): по 2 больных в 1 и 2 группах и 1 в 3 группе. Индивидуальный анализ течения заболевания у четырех из них не выявил каких-либо особенностей, свидетельствующих о более тяжелом течении ФД, а у одного ребенка из первой группы были выявлены эрозии в ДПК, что, возможно, явилось дебютом ЯБ. Хотя мы не получили данных о неблагоприятном течении ФД у детей с наследственной отягощенностью по ЯБ, нельзя исключить, что желудочная диспепсия на фоне ХГ у них может быть проявлением язвенного диатеза, который в будущем реализуется в ЯБ. В связи с этим, считаем оправданным проведение антихеликобактерной терапии таким детям. Аналогичные сведения касаются и наличия эрозий а анамнезе у детей с симптомами ФД, которые выявлялись три – пять и более лет назад и отсутствуют на момент настоящего обследования.

Нами была разработана и апробирована специальная образовательная программа («гастро-школа») для родителей детей, больных хронической гастропатологией, а также изучена ее эффективность в системе реабилитации. Всего обучено 74 родителя, у 65 из них ребенок болел ХГ, у 9 – язвенной болезнью. Средняя продолжительность заболевания у детей составила $4,2 \pm 2,1$ года. Проведенное перед началом анкетирования выявило наличие у родителей целого ряда проблем, непосредственно влияющих

на эффективность лечения и реабилитации. Установлено, что только 45,9% (34 чел.) родителей строго выполняли назначения врача, 51,4% (38 чел.) выполняли их не полностью, 2,7% (2 чел.) ответа на вопрос не дали. Причины нарушений врачебных рекомендаций были разнообразными (рис. 10). Среди них наиболее часто родители называли недос-

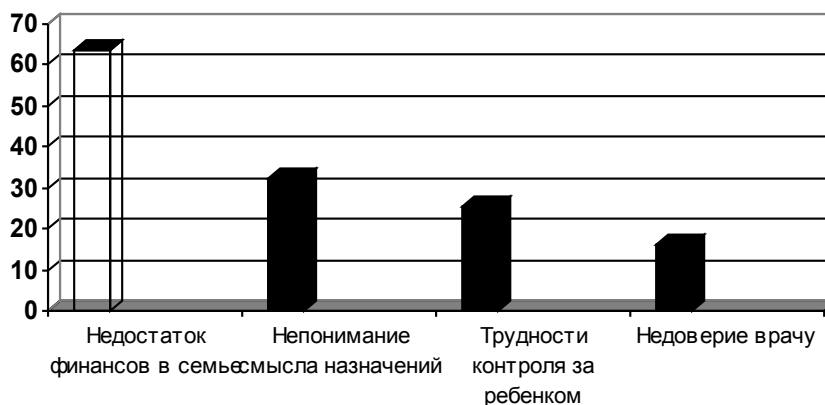


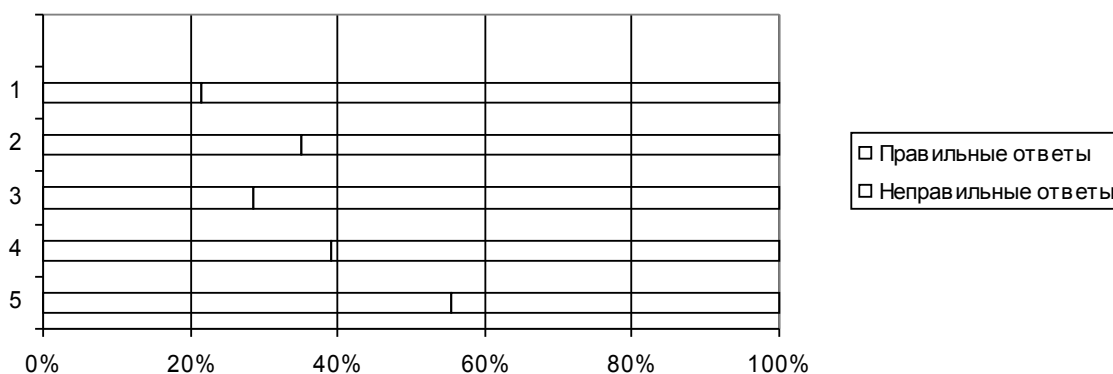
Рис. 10. Причины нарушений родителями врачебных рекомендаций

таток финансовых средств в семье (63,5 %, 47 чел.), непонимание смысла и необходимости их выполнения (32,4%, 24 чел.), трудности контроля за ребенком (25,6%, 19 чел.), недоверие врачу (16,2%, 12 чел.). Непонимание смысла и необходимости выполнения назначений, а также недоверие врачу свидетельствуют об отсутствии партнерских отношений (комплайнса) между врачом и родителями пациентов. Всего при гастродуоденальных заболеваниях у детей это отмечено нами у 48,6% родителей, что заставляет рассматривать данный фактор как распространенное и значимое препятствие для успешного лечения детей. На наш взгляд, этот фактор приобретает особое значение в современных условиях, когда проходит реформа здравоохранения, при которой сокращается специализированная помощь и развивается общепедиатрическая. Трудности контроля за ребенком были связаны с большой занятостью на работе, сложностью контроля за подростками, которые иногда не хотят принимать лекарства и соблюдать некоторые ограничения.

Также анкетирование выявило низкий уровень знаний родителей в отношении заболевания ребёнка (рис. 11).

По мнению 83,8% (62 чел.) родителей дети с хронической гастродуоденальной патологией испытывают трудности, а также ограничения в жизни, связанные с необ-

ходимостью диетического питания, возникновением абдоминальных болей в школе, повторными обследованиями и лечением. При этом каж



Вопросы: 1 – Что вызывает *H. pylori*? 2 – Что дать ребенку при изжоге? 3 – Что переваривается в желудке? 4 – Какой препарат снижает выработку кислоты в желудке? 5 – Какой метод является наиболее информативным в диагностике заболеваний желудка?

Рис.11. Соотношение правильных и неправильных ответов при первом анкетировании родителей

дый третий расценил их как значительные, а две трети как незначительные. Озабоченность и тревога родителей в связи с заболеванием ребенка прослеживается и за будущее детей, на что указали в анкетах 64 человека (86,5%). Четверть из них (25%) не уточнили причины своего беспокойства, а другие связали это с тем, что заболевание «ухудшает жизнь», «доставляет страдания», «мучительно» – 37,5%, с возможностью прогрессирования болезни, развития осложнений – 21,9%, неизвестным прогнозом – 5,4%, онкологической настороженностью – 5,4%, постоянным ограничением в питании – 3,1%. Эти показатели показывают, что большинство родителей, понимая хронический характер течения болезни, нуждаются в научно обоснованной информации для минимизации последствий заболевания ребенка, улучшения психологического состояния в семье.

Коррекция выявленных факторов проводилась в процессе обучения родителей групповым методом, включающее шесть занятий по темам, сформулированным для них в научно-популярной форме в виде вопросов:

1. Что происходит с пищей в организме?
2. Почему болит и «ленится» желудок?
3. Как помочь ребенку при болях и диспепсии?
4. Что поможет ребенку, кроме лекарств?

5. Могут быть психологические проблемы;
6. Нетрадиционные методы лечения.

Повторно анкетирование после окончания обучения свидетельствовало о повышении уровня знаний родителей по вопросам заболевания ребенка, количество правильных ответов возросло до 80-87%. Неправильные ответы стали единичными, их давали те родители, которые пропустили какое-либо занятие.

Приобретение знаний родителями - не единственный результат образовательной программы. За 1,5 месяца обучения 21 ребенку (28,4%) по инициативе родителей проведено дообследование, в частности на *H. pylori*, и при необходимости лечение. Каждому третьему (36,5%, 27 чел.) начато противорецидивное лечение, 12,2% (9 чел.) провели лечение семейного очага хеликобактериоза, 9,5% (7 чел.) обратились к психологу для более подробной и предметной консультации. По окончании обучения практически все родители дали положительную, позитивную оценку такой «гастро-школы» и отметили необходимость и пользу ее проведения.

ВЫВОДЫ

1. При симптомокомплексе «функциональной диспепсии» морфологическая структура представлена у 85,3% детей гастритическими изменениями слизистой оболочки желудка и у 14,7% больных нормальным гистологическим строением. Достоверных различий в распределении гистологических признаков хронического гастрита при наличии и отсутствии симптомов, а также при различных клинических вариантах диспепсии, не выявлено.
2. При проведении эзофагогастродуоденоскопии у детей целесообразно использование минимальной стандартной терминологии Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии. При этом эндоскопическую структуру функциональной диспепсии составляют у 65,1% больных эритематозные, у 16,5% застойные, у 11,3% гипертрофические антральные, у 1,9% геморрагические изменения. Эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка отсутствуют у 5,2% больных.
3. Для хронического аутоиммунного гастрита, развивающегося у детей на фоне аутоиммунных болезней, характерны следующие особенности: минимальные морфологические, эндоскопические изменения и клинические проявления или их отсутствие, сочетание с *H. pylori* у 75%. В этих случаях основным методом его диагностики является определение специфических антител к париетальным клеткам желудка.
4. При хроническом хеликобактерном гастрите отмечается снижение уровня восстановленного глутатиона в желудочном соке, зависящее от степени обсеменённости слизистой оболочки антрума хеликобактериями ($r=-0,29$, $p=0,045$).
5. Особенностью течения постэрадикационного состояния за 3-х летний ка-тамнестический период является сохранение эрадикации у 29,2% детей, характеризующееся клиническим улучшением, сохранением хронического воспаления слизистой оболочки антрального отдела желудка при уменьшении активности гастрита. Полная нормализация слизистой обо-

лочки желудка наблюдается у 16,7% детей с сохраняющейся эрадикацией. У отдельных больных эрадикация *H. pylori* может происходить спонтанно, без антихеликобактерного лечения.

6. Антихеликобактерную терапию у детей, страдающих функциональной диспепсией, следует проводить с учетом индивидуального дифференцированного подхода. Она показана при гипертрофической гастропатии в антральном отделе желудка по данным ЭГДС, рецидивировании симптомов диспепсии на фоне лечения антацидами и антисекреторными средствами, наследственной отягощенности по язвенной болезни, наличии в анамнезе эрозий.
7. Определять индивидуальную чувствительность больного к препаратам-ацетилсалицилатам и успешно преодолеть резистентность к антисекреторным препаратам позволяет разработанный способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции.
8. Использование антисекреторных препаратов (нексиума, кваматела) при функциональной диспепсии у детей 7–12 лет в первые сутки сопровождается купированием симптомов и антисекреторным действием в течении 7–12 часов. При применении нексиума отмечаются резистентность к впервые принятой дозе у 18,2% и эпизоды «ночного кислотного прорыва» у 22,2% больных.
9. При сравнительном анализе эффективности генерических препаратов ингибиторов H^+K^+ATP -азы (омепразол, АО «Олайнфарм») и H_2 -блокаторов (фамотидин, ранитидин, «Неморфарм») не выявлено достоверных различий в купировании симптомов диспепсии у детей в первые дни терапии и после недельного курса. Данные препараты являются эффективными симптоматическими средствами у 90% детей. Они оказываются более эффективными ($p < 0,05$) в купировании симптомов в первые дни по сравнению с антацидом «гастал», после 7-дневного курса эффективность их не имеет достоверных различий ($p > 0,05$).

10.Повысить эффективность реабилитационных мероприятий у детей с хронической патологией желудка позволяет использование образовательной программы для родителей, которая оптимизирует качество выполнения врачебных рекомендаций, решает фармакоэкономические вопросы, улучшает уровень знаний о патологии ребенка в семьях больных детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки результатов эндоскопического исследования верхнего отдела пищеварительного тракта у детей рекомендуется использовать минимальную стандартную терминологию Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, что улучшит диагностику функциональной диспепсии, позволит уточнить характер воспалительных изменений и исключить расхождения между эндоскопическим и морфологическим выявлением хронического гастрита.
2. Для использования в диагностике функциональной диспепсии у детей Римских критериев II рекомендуется внести в них следующие изменения: термин «язвенноподобный» вариант целесообразно заменить на «боле-вой», критерии которого дополнить наличием приступообразных, кратковременных эпигастральных и околопупочных болей без чёткой связи с приёмом пищи; в критерии дискинетического варианта включить жалобы на плохой аппетит, а неспецифического варианта - изжогу.
3. Из традиционных методов диагностики хеликобактериоза у детей следует использовать цитологический метод и/или уреазный тест, как более информативные по сравнению с гистологическим, что позволяет увеличить частоту выявления НР, избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Неинвазивный «хелик-тест», имеющий высокую чувствительность (90-100%) и низкую специфичность (30-36%), следует применять для исключения НР: при отрицательном результате можно воздержаться от использования инвазивных методов; при положительном результате требуется применение других методов для подтверждения хеликобактерной инфекции.
4. Для определения индивидуальной чувствительности больного к препаратам-ацидосупрессорам рекомендуется способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции.

5. В качестве эффективных симптоматических средств у детей с функциональной диспепсией следует применять как оригинальные, так и генерические препараты блокаторов H_2 -рецепторов и H^+K^+ATP -азы. Данные препараты купируют симптомы язвенноподобного, неспецифического вариантов функциональной диспепсии, а также дискинетического при неэффективности лечения прокинетиками.
6. Отбор детей, страдающих функциональной диспепсией, для антихеликобактерной терапии следует проводить по следующим признакам:
 - рецидивирование симптомов диспепсии, несмотря на лечение антацидами и антисекреторными средствами,
 - наличие гипертрофической гастропатии в антральном отделе желудка по данным ЭГДС,
 - наследственная отягощенность по язвенной болезни,
 - наличие перенесённых эрозий в анамнезе.

При выявлении у ребенка любого из этих признаков или их сочетания требуется проведение эрадикационной терапии.

7. В комплекс реабилитации детей, страдающих функциональной диспепсией, хроническим гастритом следует включать образовательную программу для родителей, позволяющую улучшить качество выполнения врачебных назначений, сформировать партнерские отношения между врачом и родителями, удовлетворить информационные потребности родителей в отношении заболевания ребёнка.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Звягин А.А., Блинова А.С., Почивалов А.В. и др. Ранитидин в лечении хронических гастродуоденитов у детей// Болезни органов пищеварения у детей. Питание здорового и больного ребенка.- 2 конгресс педиатров России.-Москва-Н.Новгород.-1996. - с.238.
2. Звягин А.А., Куликова И.В., Ульянова Л.В.. H_2 -блокаторы в лечении хронического гастродуоденита у детей // Человек и лекарство. IV национ. конгресс. Москва.-1997.- с.220.
3. Звягин А.А., Никитина Н.Н., Шипилов А.А. и др. Серологический профиль и распространенность геликобактера пилори при гастродуоденальной патологии у детей//

- Матер. конференции «Актуальные вопросы. соврем. педиатрии. Саратов - Алушта, 1997, с.35
4. Звягин А.А., Никитина Н.Н., Шипилов А.А. и др. Геликобактериоз и гастродуоденальные заболевания у детей// Состояние здоровья детей Воронежской области. Обл. науч. - практ. конф. педиатров. Воронеж.- 1997.- с.118-120
 5. Звягин А.А., Блинова А.С., Почивалов А.В., Назаретская О.М. Гастроинтестинальные нарушения при бронхолегочных заболеваниях у детей из экологически неблагоприятных районов// 8 национ. конгр. по бол. орг. дыхания. Сб. резюме Москва.- 1998.- № LX.12, с.463.
 6. Звягин А.А., Исаева В.А. Блокаторы H2-рецепторов в терапии хронического гастродуоденита у детей// Здоровый ребенок. Материалы 5 конгр. педиатров России. Москва.-1999.- с.170.
 7. Звягин А.А., Блинова А.С., Гукова Л.В. и др. Распространенность ассоциированного с *Helicobacter pylori* хронического гастрита у детей// Региональное здравоохранение. Акт. вопр. неотл. медицины. Матер. 11 обл. науч.-практ. конф. Липецк.-1999.- Ч.1.- с.210-211
 8. Звягин А.А., Почивалов А.В., Блинова А.С. и др. Хеликобактерная инфекция у детей с хроническим гастродуоденитом (по данным цитологической диагностики)// Новости клин. цитологии России.- 1999.- Т.3, №1-2.- с.31-33.
 9. Звягин А.А., Гукова Л.В., Кнох Л.Н. и др. Хеликобактерная инфекция у детей с хроническим гастродуоденитом (клинико-цитологические параллели)// Материалы докладов III Всерос. съезда клин. цитологов.-Новости клин. цитологии России.- 1999.- Т.3, №1-2.- с.79-80.
 10. Звягин А.А., Почивалов А.В., Блинова А.С.и др. Распространенность ассоциированного с *Helicobacter pylori* хронического гастродуоденита у детей// Консилиум. 1999.- №6.- с.70-71.
 11. Мошурова Л.В., Куликова И.В., Звягин А.А. и др. Хеликобактер-ассоциированный гастрит у детей с бронхиальной астмой// 9 национ. конгр. по болезням органов. дыхания. Москва.-1999.- V.73, с.98.
 12. Звягин А.А., Почивалов А.В., Блинова А.С. и др. Хронический аутоиммунный гастрит у детей// Рос. журн. гастроэнт, гепат, колопрокт.-1999.- №5, прил. №8.-Матер. 5 Рос. гастроэнтерологической недели.-1999.- №441, с.117.
 13. Звягин А.А., Пашков А.Н., Почивалов А.В., Астахов Г.В. Глутатион и малоновый диальдегид желудочного сока у детей с хроническим гастродуоденитом// Рос. журн. гастроэнт, гепатол., колопрокт.- 2000.- №5, прил.№11.- Матер. 6 Рос. гастроэнтерологической недели.-2000.- Москва.- №380, с.102
 14. Звягин А.А., Л. В. Мошурова, Г.В. Астахов, А.М. Краснопольская. Иммуноглобулин Е желудочного сока, как показатель хронических гастродуоденитов, ассоциированных с аллергией у детей-астматиков// Рос. журн. гастроэнт, гепатол., колопрокт.- 2000.- №5, прил.№11.- Матер. 6 Рос. гастроэнтерологической недели.-2000.- Москва.- №388, с.104.
 15. Звягин А.А., Мошурова Л.В., Астахов Г.В. Инфицированность *Helicobacter pylori* детей с бронхиальной астмой и хроническим гастродуоденитом// Теоретические и клинические пробл. медицины. Сб. науч. тр. Воронеж.-2000.- с. 80-81.
 16. Звягин А.А. ,Мошурова Л.В., Астахов Г.В. и др. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей с гастродуоденальной патологией// Матер. IX съезда педиатров России.- Москва.- 2001.- с.225.
 17. Звягин А.А., Почивалов А.В., Назаретская О.М. и др.Диагностика *Helicobacter pylori* у детей: сравнительная оценка рутинных методов// Детская гастроэнтерология 2001. Сб. матер. 8 науч.-практ. конф. "Акт. пробл. абдоминальной патологии у детей".- Москва.-2001. - с.25-26.

18. Звягин А.А. Цитологический метод в диагностике хеликобактерной инфекции у детей// Новости клин. цитологии России.- 2001.- Т.5, №1-2.- с. 41-43.
19. Звягин А.А., Лейбович Б.Е. Цитологический метод в диагностике хеликобактерной инфекции у детей// IV Всерос. съезда клинических цитологов. Новости клин. цитологии России.-2001.- Т.5, №1-2.- №20, с. 85.
20. Звягин А.А., Платонова В.А., Почивалов А.В. и др. Аутоиммунный гастрит у ребенка 11 лет с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом// Рос. педиатр. журн.- 2001.- №1.- с.45-46.
21. Звягин А.А., Астахов Г.В., Почивалов А.В. Эффективность лечения хеликобактерной инфекции при хронических гастродуоденитах у детей// Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001.- №3, прил. 1. Антимикробная терапия. Материалы. IV Международ. конф. МАКМАХ. Москва.- 2001.- №3.- с.5-6.
22. Звягин А.А., Почивалов А.В., Погорелова Е.И. и др. Необходимость образовательных программ при реабилитации детей с гастродуоденальной патологией// Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. Материалы VII конгр. педиатров России.- Москва.- 2002.- с.109.
23. Звягин А.А., Мошурова Л.В., Погорелова Е.И., Астахов Г.В. Место образовательных программ в реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией// Сборник материалов I Всерос. университет. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов по медицине. Тула.- 2002.- с.76-77.
24. Звягин А.А., Оксюта М.П., Шипилов А.А. и др. Диагностические аспекты инфекции *Helicobacter pylori* у детей// Проблемы охраны здоровья и медицинской помощи населению. Сб. науч. трудов. межрегиональной. науч.-практ. конф.- Липецк.- 2002.- Ч.2- с.111-114
25. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей// Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.- 2002.- №3.- с. 81-84.
26. Звягин А.А., Сравнительная оценка методов диагностики *Helicobacter pylori* у детей// Рос. вестник перинатологии и педиатрии.- 2002.- №4.- с. 58-59.
27. Звягин А.А., Проценко С.А., Почивалов А.В. Эффективность эрадикационных схем у детей с хеликобактер ассоциированной патологией// Современ. технологии в педиатрии и дет. хирургии. Матер. I Всерос. конгр.- Москва.- 2002.- с.49-50.
28. Звягин А.А., Почивалов А.В., Погорелова Е.И., Мошурова Л.В. Образовательные программы в системе реабилитации детей с гастродуоденальной патологией// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.- 2002.-Т.ХII, №5, прил. №17.- Матер. 8 Рос. Гастроэнтерол. Недели. Москва, №423, с. 113.
29. Астахов Г.В., Почивалов А.В., Звягин А.А. и др. Прогнозирование эффективности лечения хронических гастродуоденитов и язвенной болезни у детей на основе клинико-эндоскопических данных// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. -2002.- Т.1, №3.- с. 259-261.
30. Почивалов А.В., Платонова В.А., Звягин А.А., и др. Роль образовательных программ в повышении качества здоровья детей// Вопросы современной педиатрии.-2003.- Т.2, прил. №1.- Материалы VIII конгр. педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии».- Москва.- 2003.- с.287-288.
31. Звягин А.А., Лейбович Б.Е., Гукова Л.В. Сравнительная оценка традиционных методов диагностики *Helicobacter pylori* у детей// Сборник. науч. тр., посв. 70-летию педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко. Воронеж.: Центрально-Черноземное книжное изд-во.- 2003.- с. 39-40.
32. Почивалов А.В., Звягин А.А., Погорелова Е.И. и др. Образовательные программы в системе реабилитации детей// Сборник науч. тр., посв. 70-летию педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко. Воронеж: Центрально-Черноземное книжное изд-во.- 2003.- с.40-41.

33. Звягин А.А., Мошурова Л.В. Критерии доказательной медицины в оценке эффективности генерических антисекреторных препаратов// Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы II Рос. конгр.- Москва.- 2003.- с.31.
34. Звягин А.А., Мошурова Л.В., Евланова С.М. и др. Необходимость образовательных программ в реабилитации детей с гастродуоденальной патологией// Вопросы реабилитации и сан.-кур. лечения. Сборник науч. тр., посв. 80-летию санатория им. Ф.Э. Дзержинского. Воронеж: Центрально-Черноземное книжное издательство.- 2003.- с. 67-70.
35. Звягин А.А., Необходимость образовательных программ в реабилитации детей с гастродуоденальной патологией// Рос. педиатр. журн.- 2004.- №1.- с.18-21
36. Звягин А.А., Почивалов А.В. Эффективность блокаторов H₂-рецепторов и H⁺K⁺АТФ-азы в сравнении с антацидами при лечении детей с функциональной диспепсией// Человек и лекарство. XI Рос. национ. конгр.- Москва.- 2004.- с.658.
37. Мошурова Л.В., Почивалов А.В., Звягин А.А. и др. Диагностика заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой// Здоровье матери и ребенка. Сборник материалов Всерос. науч.-практ. конф.-Краснодар.- 2004.- с.124-125.
38. Звягин А.А. Сравнительный анализ применения антисекреторной терапии у детей по критериям медицины, основанной на доказательствах// Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2004.- Т.3, №3.- с.217-220.
39. Звягин А.А., Исаенко И.Ю., Почивалова Е.А. и др. Диагностическая точность «Хелик-теста» у детей// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол.-2004.-, Т. XIV, №5, прил. №23.- Матер. 10 Рос. гастроэнтерол. недели.- Москва.- 2004.- с.80, №297
40. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Мошурова Л.В., Почивалова Е.А. Соотношение симптоматики функциональной диспепсии и гастритических изменений// Вопросы. соврем. педиатрии.- 2005.- Т.4, прил. №1.- Материалы X съезда педиатров России.- Москва.- 2005.- с. 187.
41. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Опыт и проблемы диагностики функциональной диспепсии у детей// Акт. проблемы. абдоминальной патологии у детей. Материалы X конгр. дет. гастроэнтерол. России.- Москва.- 2005.- с. 282-283.
42. Звягин А.А., Почивалов А.В. Способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции/// Патент РФ №2247981.- 2005.- Бюл. №7.
43. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В., Исаева В.А. и др. Антисекреторный эффект эзомепразола (нексиума) при функциональной диспепсии у детей// Фармакотерапия в педиатрии. Сборник материалов науч.-практ. конф. педиатров России.- Москва.- 2005.- с. 80-81.
44. Звягин А.А., Блинова А.С., Почивалов А.В. Болезни органов пищеварения у детей// Учебное пособие.- Воронеж: Издательство «Научная книга».- 2005.- 71 с.
45. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В., Кашников В.В. Эзомепразол (нексиум) в лечении функциональной диспепсии у детей по данным суточного рН-мониторирования// Бюллетень Сибирской медицины.- 2005.- Прил. 2.- с. 80-85.
46. Звягин А.А., Алёхин С.М., Краснопольская А. М. и др. Результаты суточной рН-метрии при использовании нексиума в лечении функциональной диспепсии у детей// Современные технологии восстановит. и курорт. медицины в педиатрии.- Материалы науч.-практ. конф.- Воронеж.- 2006.- с. 56 – 58.
47. Звягин А.А., Щербаков П. Л., Почивалов А.В. Эффективность однонедельной монотерапии антисекреторными препаратами функциональной диспепсии у детей// Педиатрия.-2006.- №1.- с.83-86.
48. Звягин А.А., Щербаков П. Л., Почивалов А.В. Способ индивидуализации антихеликобактерной терапии у детей с функциональной диспепсией// Патент РФ № 2275912.- 2006.- Бюл. №13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система

Гл - глутатион

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ХГ – хронический гастрит

ФД – функциональная диспепсия

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/