

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Загорский С. Э.<sup>1</sup>, Коржик А. В.<sup>2</sup>, Фурса Т. Ю.<sup>3</sup>, Печковская Е. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Полесский государственный университет, Пинск, Беларусь

<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница № 3, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Городская детская клиническая больница № 4, Минск, Беларусь

Загорский Сергей Эверович

E-mail: sergzagorsky@rambler.ru

Тел.: + (375) 296 41 47 48

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в детском возрасте изучена недостаточно.

**Цель** — оценить частоту типичных симптомов ГЭРБ у детей старшего возраста и подростков г. Минска, а также определить распространенность рефлюкс-эзофагита (РЭ) по данным эндоскопического обследования.

**Материалы и методы:** проанкетировано 1576 детей и подростков 12–18 лет. Анализировалась частота изжоги, регургитации, кислой и горькой отрыжки, нарушений глотания. Оценивалась частота РЭ по результатам эндоскопии у 3830 детей в 2010 г. и 1361 — в 2005 г.

**Результаты:** Типичные жалобы отмечались у 19,7% респондентов, чаще кислая отрыжка (8,4%), изжога (7,4%), регургитация (7,0%) и сочетание симптомов (7,2%). Распространенность РЭ по данным эндоскопического исследования составила 18,7% в 2005 г. и 18,8% в 2010 г., однако частота эрозивных поражений увеличилась с 12,5% до 30,5%. Эрозивный эзофагит чаще возникал у мальчиков и в старшем возрасте, не зависел от *Helicobacter pylori* (HP) и наличия сопутствующего гастрита.

**Выводы:** В детском возрасте отмечается высокая частота типичных симптомов ГЭРБ. По результатам эндоскопии наблюдается значительный рост эрозивных форм эзофагита при сохранении частоты РЭ в целом.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, дети, подростки.

### SUMMARY

**Introduction:** Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in childhood is insufficiently studied.

**Aim:** to evaluate the frequency of typical GERD symptoms in older children and adolescents in Minsk, and to determine of reflux-esophagitis (RE) on results of endoscopic investigation.

**Materials and methods:** 1576 children and adolescents 12–18 years old were interviewed. The frequency of heartburn, regurgitation, acid and bitter belching and swallowing disturbances was analyzed. Endoscopic frequency of RE was evaluated in 3830 children in 2010 and in 1361 — in 2005.

**Results:** Typical complaints were found in 19,7% respondents, more often acid belching (8,4%), heartburn (7,4%), regurgitation (7,0%) and combined symptoms (7,2%). According endoscopic data the spreading of RE was 18,7% in 2005 and 18,8% in 2010, but the frequency of erosive esophagitis increased from 12,5% to 30,5%. Erosive esophagitis formed more often in boys and in older children, does not depend from *Helicobacter pylori* and accompanied gastritis.

**Conclusion:** High frequency of typical GERD complaints is determined in childhood. Endoscopy reflects significant growth of erosive esophagitis under constant frequency of RE on the whole.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, reflux-esophagitis, children, adolescents.



## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные в нынешнем веке, свидетельствуют о растущей частоте заболеваний пищевода и в первую очередь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Согласно приводимым в литературе данным эта тенденция отмечается во всех странах и охватывает различные возрастные периоды [1–11].

Имеются сведения об увеличении частоты ГЭРБ и в детском возрасте, однако, несмотря на растущий интерес детских гастроэнтерологов к этой патологии, результаты опубликованных исследований не позволяют судить об истинной распространенности заболевания [1,4,5,8,11,13–16].

Кроме высокой заболеваемости, проблема ГЭРБ связана со значительным ухудшением качества жизни, развивающимся на фоне ее активных клинических проявлений, а также с жизнеугрожающими ранними и отдаленными последствиями болезни (кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода).

В Монреальском международном консенсусе (2006) рекомендуется относить к типичным симптомам ГЭРБ изжогу и регургитацию. Другими субъективными проявлениями заболевания являются также кислая и горькая отрыжка, нарушения глотания (дис- и одинофагия). К характерным для ГЭРБ осложнениям относятся воспалительные поражения слизистой оболочки пищевода — рефлюкс-эзофагит (РЭ) [17].

Цель настоящего исследования — оценить частоту типичных симптомов ГЭРБ у детей старшего возраста и подростков г. Минска, а также определить распространенность рефлюкс-эзофагита по данным эндоскопического обследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первом этапе исследования приняли участие 1576 детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет (девочек — 814 (51,6%), мальчиков — 762 (48,4%)). Средний возраст представлен в виде медианы и межквартильного размаха (Me (LQ/UQ)) с учетом ненормальности распределения респондентов по возрасту (критерий Шапиро-Уилка 0,97;  $p < 0,0001$ ) — 15,25 (13,75/16,5) лет. Отбор для исследования проводился методом сплошной случайной выборки: были включены дети и подростки, поступавшие в 3-ю и 4-ю ГДКБ г. Минска по поводу острых заболеваний (респираторные инфекции, травмы и др.) ( $n=795$ ), а также школьники Московского района г. Минска ( $n=781$ ). В исследование не включали детей и подростков, перенесших длительные (более двух недель) острые заболевания в течение последних шести месяцев. Сбор данных выполнен методом анкетирования с помощью разработанного нами опросника, включающего в себя пять вопросов.

Для оценки в опросник были включены следующие симптомы ГЭРБ: изжога, срыгивание, кислая

отрыжка (ощущение кислого во рту), ощущение горечи во рту и чувство затрудненного и/или болезненного глотания. В опроснике даны разъяснения по определению изжоги и срыгивания согласно дефинициям Монреальского консенсуса [17], где изжога описывается как ощущение жжения, которое распространяется от желудка или нижнего отдела грудного отдела вверх по направлению к шее, а срыгивание — как отрыжка съеденной пищей с частичным возвращением пищи в рот. Отмечено также, что затрудненное и/или болезненное глотание не должно быть связано с респираторной инфекцией (простудой). При наличии у респондентов двух и более жалоб нарушения расценивались как сочетанные.

Частота симптомов учитывалась в течение шести месяцев при их наличии не реже одного раза в неделю.

Для дальнейшего анализа методом сплошной выборки были отобраны протоколы эндоскопических исследований (эзофагогастродуоденоскопии) детей и подростков, обследованных стационарно и амбулаторно на базе 3-й и 4-й городских детских больниц г. Минска в 2005 г. и 2010 г.. Для оценки было включено 1361 эндоскопическое заключение за 2005 г. и 3830 — за 2010 г.. Эндоскопическая диагностика эзофагита основывалась на критериях OMED [18] и классификационных признаках, предложенных В. Ф. Приворотским и соавт. [5]. Критериями исключения из анализа явились случаи обследования детей из отделений интенсивной терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 8.0. Для описания относительной частоты бинарных признаков применяли 95% доверительный интервал (ДИ). При анализе данных использовали непараметрические методы с расчетом критерия  $\chi^2$  с построением таблиц сопряженности для оценки частоты эрозивных поражений пищевода в зависимости от пола, наличия сопутствующего гастрита и инфицирования *Helicobacter pylori* (HP), а также сравнения частоты изолированного и эрозивного РЭ в 2005 и 2010 гг.; критерий Краскелла-Уоллиса при сравнении частоты эрозий пищевода в зависимости от возраста с последующим расчетом  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони при внутригрупповом анализе. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анкетировании детей старшего возраста и подростков г. Минска частота типичных (пищеводных) субъективных проявлений ГЭРБ составила 19,7% (95% ДИ 17,7–21,7%). Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности типичных

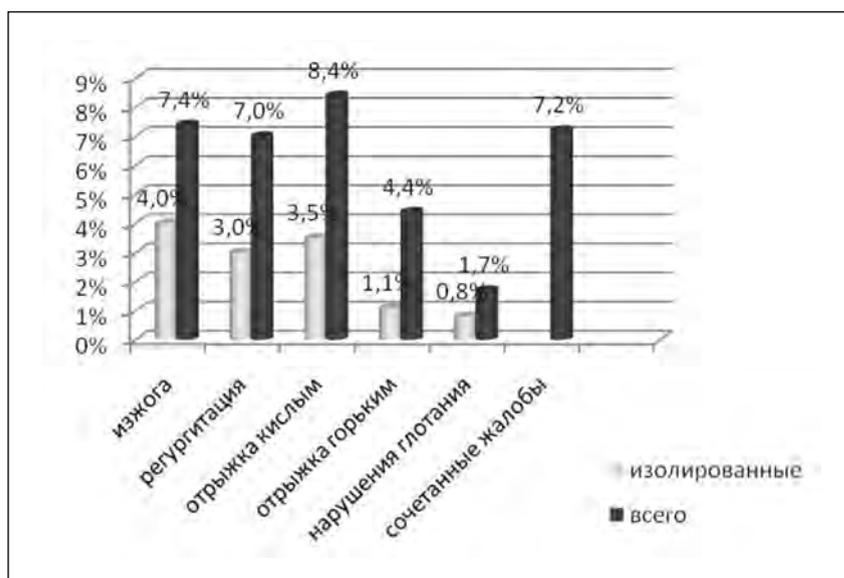


Рис. 1. Структура пищеводных жалоб у детей старшего возраста и подростков г. Минска.

для ГЭРБ жалоб в детском возрасте и, вероятно, в значительной степени отражают эпидемиологию заболевания, истоки которого часто закладываются в этот возрастной период [15,16].

При анализе структуры изучаемых симптомов были получены следующие результаты (рис. 1):

Из представленных данных следует, что чаще всего отмечалась кислая отрыжка (у 8,4% (95% ДИ 7,7–9,1%) обследованных детей и подростков, изжога (у 7,4% (95% ДИ 6,7–8,1%) респондентов) и регургитация (у 7,0% (95% ДИ 6,4–7,6%)), а реже всего — нарушения глотания (в 1,7% (95% ДИ 1,4–2,0%) случаев).

Обращает на себя внимание высокая частота (7,2% (95% ДИ 6,5–7,9%)) сочетанных жалоб у обследованных детей и подростков, удельный вес которых составил 36,8% от всех зарегистрированных симптомов. В то же время почти у 2/3 (63,2%) респондентов имелись изолированные жалобы. При оценке удельного веса изолированных жалоб в сравнении с их сочетанием с другими симптомами оказалось, что чаще встречались только изжога (в 53,8% от всех случаев симптома), регургитация (42,9%) и кислая отрыжка (41,4%). Это может служить косвенным доказательством типичности данных жалоб при ГЭРБ в детском возрасте.

Исследования, проведенные в сопоставимых по возрасту контингентах, указывают на близкие к нашим результатам данные [12–14]. Так, в классическом исследовании S. P. Nelson et al., 2000, из 615 детей 10–17 лет жалобы на изжогу и регургитацию предъявляли 5,2% и 8,2% соответственно. В недавнем исследовании T. S. Gunasekaran, M. Dahlberg (2010) выявили не менее одного типичного симптома ГЭРБ у 18,8% из 2561 североамериканских подростков, в т.ч. изжогу — у 11%, регургитацию — у 8,7% и дисфагию — у 5,6%. Несколько ниже, по данным L. J. Murray et al. (2007), частота изжоги

(3,2%) и кислой регургитации (5,1%) у подростков Северной Ирландии. Незначительные различия между результатами нашего исследования и исследований, проведенных в Северной Америке и Западной Европе, могут свидетельствовать о наличии единых предрасполагающих факторов в различных популяциях.

Литературные данные также указывают на высокую частоту воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, диагностируемых при эндоскопическом обследовании [5,8,19–21].

В нашем исследовании признаки эзофагита были выявлены у 721 (18,8% (95% ДИ 18,2–19,4%)) из 3830 детей и подростков, которым проводилась эзофагогастродуоденоскопия в 2010 г.

Средний возраст пациентов с РЭ в 2010 г. составил 15,5 (13,75/17,0) лет; из них девочек — 351 (48,7%), мальчиков — 370 (51,3%).

Морфологическое исследование биоптатов, взятых из слизистой оболочки пищевода, выполнено у 97 пациентов. Нормальное строение стенки пищевода наблюдалось только у одного (1%) обследованного ребенка. Необходимо отметить высокую частоту морфологического подтверждения эндоскопических изменений. В литературе приводятся противоречивые сведения об информативности эндоскопической диагностики в сопоставлении с данными гистологического исследования [4,5,8,19–21].

Признаки воспаления диагностированы у 89 (91,8% (95% ДИ 89,0–94,6%)) обследованных детей и подростков; желудочная и кишечная метаплазия пищевода без воспалительных изменений встречалась у 4 (4,1% (95% ДИ 2,1–6,1%)) и 3 (3,1% (95% ДИ 1,3–4,9%)) пациентов соответственно. В целом трансформация пищевода типа эпителия в желудочный имела место в 40 (41,2% (95% ДИ 36,2–46,2%)) гистологических образцах, а в кишечный — в 4 (4,1% (95% ДИ 2,1–6,1%)) случаях.

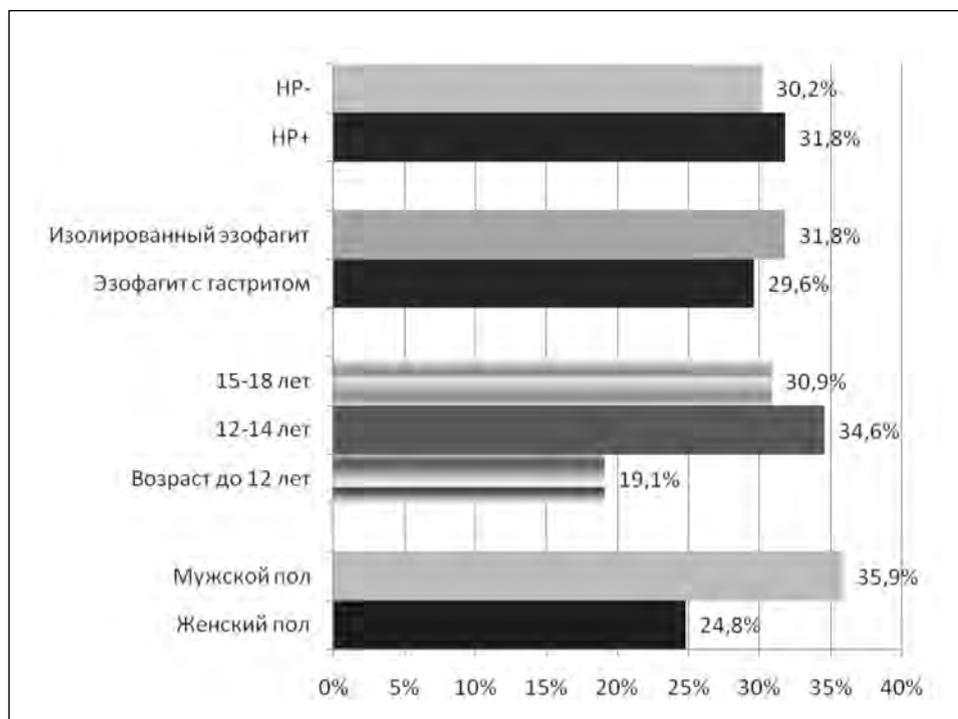


Рис. 2. Частота эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита у детей и подростков в зависимости от различных факторов.

Учитывая, что любую метаплазию в пищеводе относят в настоящее время к пищеводу Барретта [21], частота такой патологии для детского возраста оказалась достаточно высокой и составила 45,3% (95% ДИ 40,2–50,3%).

По результатам нашего исследования, у 77 (10,7% (95% ДИ 10,2–11,2%)) пациентов с РЭ при эндоскопии были обнаружены полипы, однако аденоматозные изменения зарегистрированы только в одном (1,8%) из 56 гистологических заключений, в остальных случаях отмечались признаки гиперпластического воспаления. Вероятно, полипы пищевода являются в большей степени дополнительным доказательством наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса с развитием воспаления в пищеводе. На такую связь ссылаются другие исследователи [21,22].

К наиболее характерным эндоскопическим доказательствам РЭ относят наличие эрозивно-язвенных поражений пищевода [4,5,8,17,19,21,23], которые были диагностированы у 220 (30,5% (95% ДИ 28,7–32,3%)) из 721 обследованных пациентов. Наш взгляд, представлял интерес анализ частоты развития деструктивного процесса в пищеводе в зависимости от определенных факторов: пола, возраста, сопутствующих воспалительных изменений в желудке и наличия НР-инфекции (рис. 2).

По результатам исследования, эрозивно-язвенные поражения пищевода возникали значительно чаще у мальчиков, чем у девочек ( $\chi^2=10,6$ ;  $p=0,001$ ). На половые различия при развитии эзофагита указывают и другие авторы [19].

Риск развития деструктивного процесса в пищеводе зависел также от возраста, достигая пика в 12–14 лет, что может быть связано с интенсивной нейрогуморальной перестройкой организма в этот возрастной период. Различия по частоте эрозивно-язвенных поражений пищевода в зависимости от возраста носили статистически значимый характер ( $p=0,03$  при сравнении трех групп по критерию Краскелла-Уоллиса и  $p=0,008$  по критерию  $\chi^2$  при сравнении возрастных групп до 12 и 12–14 лет).

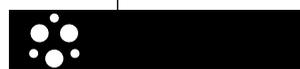
Не было выявлено существенных различий частоты формирования пищеводных эрозий и язв в зависимости от наличия гастрита и НР-инфекции. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии связи между НР-инфицированием и развитием ГЭРБ. Аналогичные результаты получены в других исследованиях у детей [21,22], однако по этой проблеме имеются противоречивые данные [23–25].

Для уточнения динамики регистрируемых эндоскопических признаков РЭ нами проведен анализ результатов эзофагогастродуоденоскопии в 2005 и 2010 годах (таблица).

При практически равной частоте эндоскопических признаков РЭ удельный вес эрозивно-язвенных поражений в его структуре значительно вырос за 5 лет — с 12,5% в 2005 г. до 30,5% в 2010 г. ( $\chi^2=31,7$ ;  $p<0,0001$ ). При этом за этот период увеличилась доля изолированных форм РЭ — с 34,3% до 43% ( $\chi^2=4,38$ ;  $p=0,036$ ). Незначительные различия по частоте инфицирования НР у детей и подростков с РЭ в 2005 и 2010 гг. отражают отсутствие

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА В 2005–2010 ГГ.		
	2005 год (n=1361)	2010 год (n=3830)
Частота признаков рефлюкс-эзофагита	255/18,7% (95% ДИ 17,6–19,8%)	721/18,8% (95% ДИ 18,2–19,4%)
Средний возраст, лет	14,5 (12,5/16,0)	15,5 (13,75/17,0)
Распределение по полу, девочки/мальчики	131/124	351/370
Удельный вес эрозивных поражений пищевода	32/12,5% (95% ДИ 10,4–14,6%)	220/30,5% (95% ДИ 28,7–32,3%)
Сочетание эзофагита с хроническим гастритом*	136/65,7% (95% ДИ 62,4–69,0%)	379/57,0% (95% ДИ 55,0–59,0%)
Инфицирование НР при наличии эзофагита**	76/31,1% (95% ДИ 28,1–34,1%)	198/29,8% (95% ДИ 28,0–31,6%)



\* морфологическое исследование слизистой оболочки желудка проведено у 207 детей и подростков с РЭ в 2005 г. и у 659 пациентов в 2010 г.;

\*\* обследование на НР (гистологическим методом и/или быстрым уреазным тестом) выполнено у 244 пациентов с РЭ в 2005 г. и у 665 — в 2010 г.

существенной динамики в распространенности этой инфекции, а с учетом выраженного роста эрозивных форм РЭ, вероятно, свидетельствует также в пользу отрицания роли НР как этиологического фактора ГЭРБ.

## ВЫВОДЫ

1. У детей старшего возраста и подростков г. Минска отмечается высокая (19,7%) частота пищеводных жалоб, среди которых преобладают кислая отрыжка (8,4%), изжога (7,4%), регургитация (7,0%) и сочетание симптомов (7,2%).

2. При проведении эндоскопии визуальные признаки эзофагита наблюдаются у 18,8% детей и подростков, из них у 30,5% имеются эрозивные поражения и у 10,7% — полипы пищевода. При этом у 45,3% пациентов морфологически выявляется метаплазия пищевода эпителия.

3. Эрозивные поражения пищевода чаще формируются у мальчиков и в пубертатный период, однако не зависят от наличия НР-инфекции и гастрита.

4. Ретроспективный анализ результатов эндоскопического исследования за пять лет указывает на увеличение частоты изолированного (без гастрита) и эрозивного эзофагита без изменения его общей частоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Запруднов А. М., Григорьев К. И. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии // Педиатрия. — 2011. — № 2. — С. 6–13.
2. Исаков В. А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 117–121.
3. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной Болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
4. Мухаметова Е. М., Эрдес С. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз // РЖГГК. — 2010. — № 1. — С. 75–81.
5. Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е., Герасимова Т. А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 1. — С. 14–21.
6. Фадеев Г. Д., Кушнир И. Э., Бабак М. О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроэнтерология. — 2008. — № 5. — С. 12–16.
7. Щербakov П. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Болезни органов пищеварения. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 42–47.
8. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. — A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
9. El-Serag H. B., Peterson N. J., Carter J. et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 1692–1699.
10. Gold B. D. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19 (Suppl. 1). — P. 22–27.
11. Gunasekaran T. S., Dahlberg M. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in adolescents: is there a difference in different racial and ethnic groups? // Diseases of the Esophagus. — 2011. — Vol. 24 (1). — P. 18–24.
12. Murray L. J., McCarron P., McCorry R. B. et al. Prevalence of epigastric pain, heartburn and acid regurgitation in adolescents and their parents: evidence for intergenerational association // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 19. — P. 297–303.
13. Nelson S. P., Chen E. H., Syniar G. M., Christoffel K. K. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2000. — Vol. 154. — P. 150–154.
14. Waring J. P., Feiler M. J., Hunter J. G. et al. Childhood gastroesophageal reflux symptoms in adult patients // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 35. — P. 334–338.
15. Winter H. S., Illueca M., Henderson C., Vaezi M. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? // Scand. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46 (10). — P. 1157–1168.
16. Vakil N., van Zanten SV, Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.

17. Маржатка З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта. — 3-е изд., перераб. и доп. — Эндоскопия пищеварительного тракта: Номенклатура OMED. — Нормед Верлаг, 1996. — 141с.
18. Семенюк Л. А., Санникова Н. Е., Медведева С. Ю., Домрачева Т. П. Рефлюкс-эзофагиты у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение) // Рос. пед. журнал. — 2006. — № 1. — С. 11–15.
19. Hatlebakk J. G. Endoscopy in gastro-oesophageal reflux disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24 (6). — P. 775–786.
20. Vandenplas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C. et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Practice Guidelines: Joint Recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009. — Vol. 49. — P. 498–547.
21. Эрдес С. И., Сергеева Т. Н. Полипы кардиоэзофагеального перехода у детей // Педиатрия. — 2006. — № 6. — С. 101–109.
22. Gilger M. A., El-Serag H. B., Gold B. D. et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — Vol. 47 (2). — P. 141–146.
23. Levine A., Milo T., Broide E. et al. Influence of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113. — P. 54–58.
24. Emiroglu H. H., Sokucu S., Suoglu O. D. et al. Is there a relationship between Helicobacter pylori infection and erosive reflux disease in children? // Acta Paediatr. 2010; 99 (1): 121–125.
25. Бабаджанова М. Ш. Влияние Helicobacter pylori на клинико-эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Вопросы совр. педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 119–120.
26. Давыдова Н. А. Роль Helicobacter pylori в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в начале полового созревания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 22с.
27. Moon A., Solomon A., Beneck D., Cunningham-Rundles S. Positive association between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009. — Vol. 49. — P. 283–288.