

Язвенная болезнь у детей: особенности течения и выбора медикаментозной терапии на современном этапе

Л.Н. Цветкова, В.А. Филлин, Л.В. Нечаева, О.А. Горячева, А.Н. Гуреев

Ulcerative disease in children: the specific features of its course and the choice of drug therapy at the present stage

L.N. Tsvetkova, V.A. Filin, L.V. Nechayeva, O.A. Goryacheva, A.N. Gureyev

Российский государственный медицинский университет; Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

Освещены основные тенденции в течении язвенной болезни у детей, базирующиеся на результатах катамнестического анализа 2000 историй болезни. Проанализированы возрастные, половые, клиничко-эндоскопические особенности язвенного процесса у детей, его связь с генетической предрасположенностью и инфицированием *Helicobacter pylori*. Представлен анализ эффективности различных схем антигеликобактерной терапии в детском возрасте на современном этапе, рассмотрены основные причины ее снижения и возможные пути повышения эрадикационного и экономического качества фармакотерапии язвенной болезни.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, антигеликобактерная терапия.

The basic trends in the course of childhood ulcerative disease, which are based on the results of a follow-up analysis of 2000 case histories, are described. The age-, gender-specific and clinical and endoscopic features of an ulcerative process in children, its association with genetic predisposition and *Helicobacter pylori* infection are analyzed. The efficiency of different current regimens of anti-*Helicobacter* therapy in childhood is reviewed and the main causes of its reduction and possible ways of enhancing the eradication and economic quality of pharmacotherapy for ulcerative disease are considered.

Key words: children, gastric ulcerative disease, duodenal ulcerative disease, anti-*Helicobacter* therapy.

Язвенная болезнь, несмотря на свою многовековую историю и достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза, а также в разработке основных принципов диагностики и лечения, продолжает вызывать интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Это связано с ее широкой распространенностью, рецидивирующим течением, развитием тяжелых осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных. По материалам зарубежных и отечественных статистических исследований, язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки страдает каждый десятый житель европейских стран, США и России. При этом язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у взрослых больных встречается в 15–20 раз чаще, чем язвенная болезнь желудка [1–3].

Распространенность язвенной болезни у детей в различных странах мира значительно колеблет-

ся, а точная статистика частоты отсутствует. По данным Детской больницы Британской Колумбии (Канада), ежегодно из 4 млн пациентов у 4–6 детей диагностируется новый случай язвенной болезни. Эпидемиологические исследования Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии в России показали, что распространенность заболевания составляет $1,6 \pm 0,1$ на 1000 детского населения. Язвенная болезнь диагностируется у 8–12% детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта [4, 5]. Большинство специалистов сходятся во мнении, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки выявляется у 81–87% детей, язвенная болезнь желудка — у 11–13% и сочетанная локализация — у 4–6% детей [6–8].

Сегодня не вызывает сомнений, что прогресс, достигнутый в лечении язвенной болезни, связан с открытием этиологической и патогенетической роли *Helicobacter pylori* в развитии язвенного процесса и хроническом его течении, а также с разработкой и широким внедрением в повседневную практику антигеликобактерной терапии и современных антисекреторных препаратов. Однако ни увеличение сроков эрадикационной терапии, ни длительный прием антисекреторных лекар-

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 5:36–42

Адрес для корреспонденции: 105077 Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 48/15

ственных средств не позволили решить вопрос об излечении. На сегодняшний день существуют противоречивые мнения о частоте встречаемости заболевания у детей, особенностях локализации, развитии различных осложнений и трансформации клинической картины [1, 6, 7].

В связи с вышеизложенным нами была предпринята попытка проследить современные тенденции в течении язвенной болезни на основании ретроспективного анализа историй болезни 2000 детей, находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении Измайловской детской городской клинической больницы, являющейся клинической базой кафедры пропедевтики детских болезней Российского государственного медицинского университета.

В результате проведенного исследования получены данные, позволившие сделать ряд выводов:

1. Число детей, страдающих язвенной болезнью, за последние 12 лет возросло в 2 раза, о чем свидетельствует тот факт, что за период с 1982 по 1994 г. в отделении гастроэнтерологии наблюдались 998 детей с этим заболеванием, а в 1995—2007 гг. их число достигло 2000, что соответствует существующей тенденции роста частоты гастродуоденальной патологии у детей в целом, однако доля язвенной болезни в структуре заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта начиная с 1995 г. снижалась с 12 до 9% к 2000 г. и достигла 7,2% в 2007 г.

2. Анализ частоты язв различной локализации показал, что язвенная болезнь желудка была выявлена у 9 (0,45%) из 2000 детей, сочетанная локализация язвенного дефекта (желудок и луковица двенадцатиперстной кишки) — у 5 (0,28%) детей, а язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 1986 (99,3%) детей.

Язвенный процесс в желудке у детей, по нашим данным, носит в основном острый характер, имеющий различную этиологию (стресс, травма, инфекция, лекарственные поражения и т.д.). Подтверждением тому явились результаты длительного (более 3 лет) регулярного клинко-эндоскопического наблюдения за больными, которое позволило исключить у них хронический язвенный процесс в желудке.

3. Анализируя возрастные и половые особенности заболевания, необходимо отметить, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается у детей разных возрастных групп начиная с 3-летнего возраста и достигает максимума у девочек к 12—13 годам, а у мальчиков — к 14—15 годам. Половых различий до 4—8 лет не отмечается, однако с возрастом имеется тенденция к преобладанию числа мальчиков, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, над девочками (соотношение 3:1; к 18 годам — 5:1).

Обращают на себя внимание истории болезни 2 детей, поступивших в стационар в возрасте 8 и 11 мес с признаками желудочно-кишечного кровотечения, у которых при эндоскопическом обследовании были выявлены язвенные дефекты луковицы двенадцатиперстной кишки. Репарация последних закончилась формированием рубца. Дальнейшее клинко-эндоскопическое наблюдение за детьми позволило поставить им окончательный диагноз язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Необходимо отметить, что оба ребенка (мальчики) имели отягощенную наследственность по этому заболеванию, ассоциированному с *H. pylori*, по отцовской и материнской линии в двух поколениях.

4. Как показывают наши исследования, наследственная предрасположенность является одним из важнейших факторов риска развития язвенной болезни, что подтверждается анамнестическими данными, свидетельствующими об отягощенной наследственности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта у 83,5% наблюдавшихся нами детей, в том числе у половины из них по язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка.

5. Анализ динамики клинических проявлений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в зависимости от стадии, диагностированной эндоскопически, говорит об отсутствии параллелизма между ними у 50% больных даже при типичной картине заболевания, а у $\frac{1}{4}$ детей имеет место его бессимптомное течение.

6. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей может протекать как на фоне высоких показателей кислотообразующей функции желудка, так и при нормацидности, диагностируемой у 24—27% больных. Причем частое рецидивирование язвенного процесса и неудовлетворительные результаты лечения отмечаются у детей не только с повышенной желудочной секрецией, но и с нормальной ее функцией.

7. По нашим данным, ассоциация язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с геликобактерной инфекцией составляет 97,8%.

8. Современный подход к лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей позволил добиться 100% репарации язвенного дефекта, сроки которой к 2003 г. сократились с 35 до 15 дней, а к 2007 г. они достигли 12,5 дней. При этом существенно снизилась частота рецидивирования заболевания, а длительность клинко-эндоскопической ремиссии у 63% детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, получивших антигеликобактерную терапию, составил 4,5 года.

9. О трансформации в течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки свидетельствует частота ее осложнений (рис. 1). Так, в 1995 г. же-

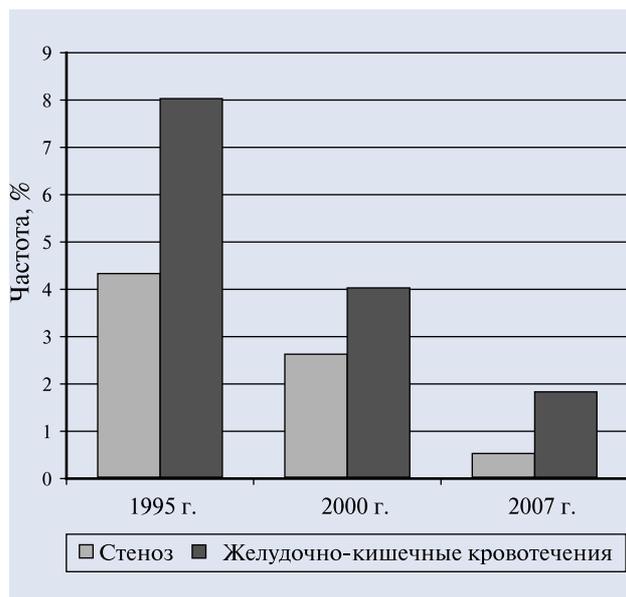


Рис. 1. Частота осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Желудочно-кишечные кровотечения имели место у 8% больных, в 2000 г. — у 4%, а в 2007 г. — только у 1,8% детей. Та же тенденция отмечалась в отношении стенозов бульбодуоденального перехода. За последние 5 лет нами не было отмечено ни одного случая перфорации или пенетрации язвенного дефекта. Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, которая в 1995 г. диагностировалась у половины детей, в настоящее время выявляется только в 15—17% случаев, что свидетельствует об эпителизации язвенного дефекта на фоне антигеликобактерной терапии нежным рубцом, не приводящим к деформации луковицы.

Среди факторов, обусловивших данную трансформацию в течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, важнейшим является разработка и широкое внедрение в повседневную практику антигеликобактерной терапии и современных антисекреторных препаратов, чему способствовали всесторонние мультицентровые исследования, позволившие разработать стандарты диагностики и лечения заболевания у детей и взрослых. Другим определяющим фактором явилось значительное повышение уровня профессиональной подготовки педиатров и детских гастроэнтерологов, а также расширение диагностических возможностей амбулаторной педиатрической службы, позволяющих своевременно проводить эндоскопическое обследование и определять носительство геликобактерной инфекции.

Несмотря на достигнутые успехи, в последние годы все чаще появляются публикации, свидетельствующие о неэффективности лечебных ме-

роприятий у 12—15% больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, что выражается в рецидивировании заболевания и формировании осложнений. Анализ показал, что у 17% детей рецидивирование язвенной болезни диагностируется с частотой 1 раз в год, у 8% детей — 2 раза в год и у 6% детей — 3 раза в год и чаще. Эти показатели не могут не волновать в силу их стабильности за последние 5 лет.

Причины, способствующие данной тенденции:

- 1) неэффективность эрадикационной терапии или отказ от ее проведения;
- 2) реинфицирование геликобактерной инфекции;
- 3) несоблюдение стандартов наблюдения за детьми, страдающими язвенной болезнью.

Эрадикация *H. pylori* является основой лечения наиболее тяжелых форм гастродуоденальной патологии у детей и в первую очередь язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Долгосрочные катамнестические наблюдения подтверждают уменьшение частоты обострения заболевания, возможность обратного развития начальных атрофических изменений после успешной эрадикационной терапии [9, 10].

Отказ от эрадикационной терапии или ее отмена связаны с противопоказаниями к назначению ребенку препаратов, используемых в схемах антигеликобактерного лечения, или с нежелательными реакциями (боли в животе, диарея, запоры, аллергические проявления), возникающими на фоне уже начатого курса лечения. Однако основная причина неэффективности эрадикационной терапии обусловлена индивидуальной резистентностью к препаратам, используемым в схемах лечения.

Как показали микробиологические исследования, проведенные в России, количество резистентных штаммов увеличивается в геометрической прогрессии. Появление резистентных штаммов у детей может быть обусловлено несколькими причинами:

1. Дети могут получать от родителей штаммы, уже резистентные к антибиотикам.
2. При нарушении режима лечения и пропуске хотя бы одного приема препаратов эффективность терапии снижается минимум на 2,3%. В результате неудачного курса эрадикационной терапии повышается вероятность образования новых резистентных штаммов-мутантов, а также увеличения сроков лечения.
3. Необоснованное использование в педиатрической практике сильнодействующих антибактериальных препаратов при лечении других заболеваний.

Антибиотикорезистентность *H. pylori* является главной причиной неэффективности терапии, развитие которой связано с наличием у пациента мутаций различных генов [4, 6, 11].

В России за период с 1996 по 2001 г. число штаммов, резистентных к кларитромицину, увеличилось с 0 до 13,8%, к метронидазолу — с 36,1 до 55,5%, полirezистентность выросла с 5,5 до 11,1%. Штаммов *H. pylori*, резистентных к амоксициллину, не было выявлено с 1997 г.

Основными требованиями, предъявляемыми сегодня к эрадикационным схемам лечения в детском возрасте, являются безопасность, толерантность, комплаентность при оптимальном соотношении цена/качество. Важным условием антигеликобактерной терапии является достижение эрадикации в контролируемых испытаниях более чем у 80% больных, а с 2001 г. эффективной считается терапия при излечении более 90% из всех случаев применения [2]. Выбор эрадикационной схемы является одной из самых сложных задач, так как и без того достаточно небольшое количество используемых в них препаратов имеет возрастные ограничения или противопоказания к применению в педиатрической практике.

В 2005 г. на основании проведенного «анализа и обобщения подходов к ключевым вопросам, связанным с геликобактерной инфекцией», был сформирован Консенсус («Маастрихт-3»). С учетом складывающейся картины резистентности штаммов *H. pylori* к антибиотикам основной схемой эрадикации первой линии у взрослых по-прежнему остается тройная терапия: ингибиторы протонной помпы (в двойных дозах), кларитромицин (в дозе 0,5 г 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1 г 2 раза в сутки). Эта схема не должна назначаться, если устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в популяции данного региона превышает 15–20%. В качестве схемы эрадикации второй линии сохранила свое значение квадротерапия (ингибиторы протонной помпы, тетрациклины, метронидазол и препараты висмута). Согласительное совещание, определяя оптимальную продолжительность курса эрадикационной терапии, пришло к выводу, что эффективность 14-дневного курса на 9–12% выше 7-дневного. Не рекомендуется включать H₂-блокаторы в схемы антигеликобактерной терапии, поскольку длительность их действия и выраженность кислотосупрессии меньше, чем у ингибиторов протонной помпы.

Исследования эффективности наиболее популярной схемы антигеликобактерной терапии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) показали, что ее результат в различных странах мира ниже 90% и не может рассматриваться как отличный (см. таблицу). Последние

данные, полученные в США (400 пациентов), свидетельствуют о том, что при данной схеме лечения эффективность 7-дневного курса составила 77% (71–83%), а 10-дневного — 78% (72–84%). Такая же тенденция выявлена и в европейских исследованиях (600 пациентов) — 79 и 81% соответственно.

Эффективность (в %) схемы ингибиторы протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин в разных странах

Страна	Эффективность (средняя)	Диапазон эффективности
США	77	71–83
Европа	79	74–85
Япония	79,9	77–82
Гонконг	87,2	84–89
Тайвань	84,6	82–85
Китай	70	—
Корея	75	—

В педиатрической практике для эрадикации геликобактерной инфекции используются схемы, утвержденные на IX Съезде педиатров России, в которых базисным препаратом является или коллоидный субцитрат висмута (Де-нол®) или ингибиторы протонной помпы (омепразол, рабепразол, эзомепразол) в сочетании с двумя антибиотиками: амоксициллином (Флемоксин Соллютаб®), макролидом (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин) или тетрациклином. Возможно сочетание антибиотика с одним из представителей нитрофуранов — фуразолидоном/нифурателем (Макмирор®). В последнее время все чаще появляются данные об эффективности тройной терапии с использованием двух базисных препаратов (ингибиторы протонной помпы и коллоидный субцитрат висмута) в сочетании с одним из антибактериальных препаратов. Для эрадикации штаммов *H. pylori*, устойчивых к известным антибиотикам, проводится квадротерапия (ингибиторы протонной помпы, препарат висмута, кларитромицин, фуразолидон или метронидазол). В представленных схемах все препараты, входящие в их состав, рекомендовано принимать одновременно в течение 7–10–14 дней 2 раза в сутки (фуразолидон назначается 4 раза в сутки).

Выбор схем антигеликобактерной терапии и продолжительность их применения в детском возрасте продиктованы рядом причин. При первично выявленной геликобактерной инфекции назначается 7-дневная тройная терапия на базе ингиби-

торов протонной помпы или коллоидного субцитрата висмута (терапия первой линии) в сочетании с двумя антибактериальными препаратами, что определяется стадией заболевания, выраженностью клинических симптомов, уровнем кислотообразующей функции желудка, антибиотиковым анамнезом и др. Показаниями к проведению квадротерапии у этой категории больных являются большие или множественные язвы, а также угроза желудочно-кишечного кровотечения или его наличие. Квадротерапия также назначается больным с язвенной болезнью при отсутствии эрадикации после проведения терапии первой линии. При этом возможно увеличение продолжительности курса до 10 дней, 14-дневный курс антигеликобактерного лечения у детей, с нашей точки зрения, нецелесообразен.

При сочетании антибиотика с базисными препаратами следует руководствоваться не только чувствительностью *H. pylori*, но и синергизмом антибиотиков. Амоксициллин и Де-нол являются взаимодействующими, разнонаправленными, но синергичными средствами, к первому из которых сохраняется чувствительность *H. pylori*, а второй, помимо антигеликобактерного эффекта, обладает и цитопротективными свойствами [12].

Эффективность антигеликобактерной терапии на основе схем с ингибиторами протонной помпы зависит от полиморфизма гена CYP2C19, особенно в случае, если имеется резистентность к антибактериальному препарату. У некоторых лиц ингибиторы протонной помпы метаболизируются быстро, но при наличии резистентности *H. pylori* к антибиотикам уровень эрадикации микроорганизма будет невысокий. С другой стороны, даже у лиц с медленной метаболизацией ингибиторов протонной помпы вполне хватает антибактериального эффекта амоксициллина, чтобы обеспечить высокий уровень эрадикации [13].

В связи с вышеизложенным мы поставили перед собой задачу проанализировать эффективность различных наиболее часто применяемых в педиатрической практике 7-дневных эрадикационных курсов у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (рис. 2). За последние 5 лет наиболее стабильный процент эрадикации был выявлен при использовании схем, включающих:

1) ингибиторы протонной помпы, амоксициллин (Флемоксин Солютаб®), фуразолидон/нифурател (Макмирор®) — 95—89%;

2) ингибиторы протонной помпы, коллоидный субцитрат висмута (Де-нол®), амоксициллин (Флемоксин Солютаб®) — 93—89%;

3) коллоидный субцитрат висмута (Де-нол®), амоксициллин (Флемоксин Солютаб®), фуразолидон/нифурател (Макмирор®) — 84—81,5%.

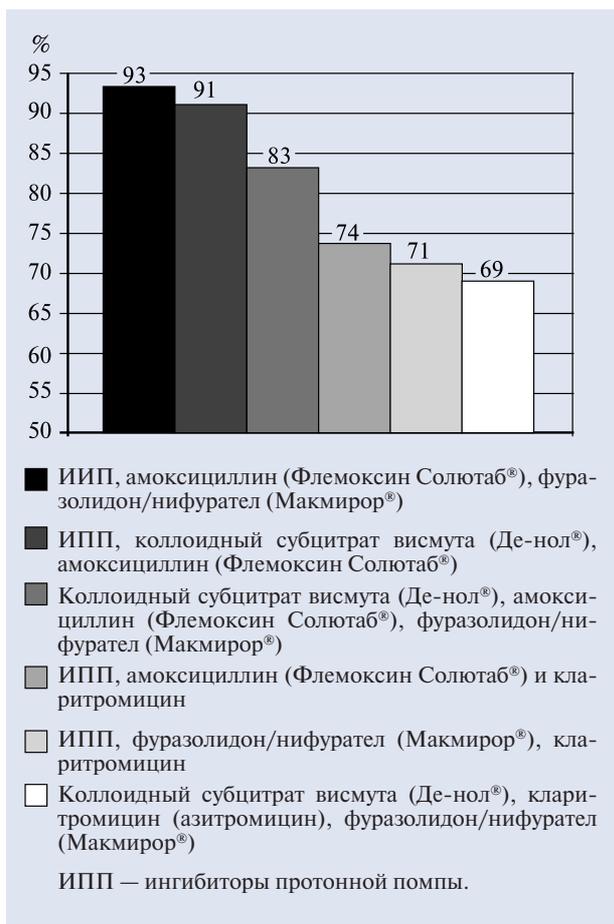


Рис. 2. Средние показатели эффективности различных схем антигеликобактерной терапии у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Менее обнадеживающие результаты отмечены при использовании 7-дневных трехкомпонентных схем, включающих макролиды (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин). Эффективность терапии, состоящей из ингибиторов протонной помпы, амоксициллина (Флемоксин Солютаб®) и кларитромицина, за этот период снизилась с 93,5 до 73,8%; эффективность назначения ингибиторов протонной помпы, фуразолидона/нифуратела (Макмирора®), кларитромицина — с 82 до 71%; эффективность схемы коллоидный субцитрат висмута (Де-нол®), кларитромицин (азитромицин), фуразолидон/нифурател (Макмирор®) — с 80 до 69%.

Полученные нами данные эффективности различных схем терапии согласуются с последними отечественными и зарубежными публикациями о нарастании резистентности *H. pylori* к макролидам, в связи с чем обсуждается вопрос о временной приостановке их использования в антигеликобактерном лечении [14—16].

Для эффективной борьбы с резистентными штаммами *H. pylori* необходимо назначать адекват-

ную терапию, к которой геликобактерии заведомо чувствительны. Исследования Центра по контролю и профилактике заболеваний США показали, что предшествующий прием пациентами любого из макролидов ведет к появлению резистентных штаммов *H. pylori*, количество которых достоверно увеличивается соответственно числу проведенных курсов лечения макролидами.

Таким образом, если в анамнезе имеется факт приема метронидазола или антибиотиков (прежде всего макролидов), использующихся в схемах эрадикационной терапии, то высок риск встречи с резистентными к этим препаратам штаммами. Оптимальным путем преодоления резистентности остается подбор антибиотиков с учетом индивидуальной чувствительности данного штамма [17, 18].

Как уже было сказано выше, снижению частоты рецидивирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки способствует предупреждение реинфицирования геликобактериями, которое связано в первую очередь с их семейным носительством. Наши исследования показали, что у 76,5% детей, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, установлен семейный характер инфицирования, а одномоментное проведение лечебных мероприятий всем инфицированным членам семьи с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с геликобактерной инфекцией, позволило вдвое снизить реинфицирование, о чем свидетельствуют результаты частоты рецидивирования у наблюдаемых детей при их 5-летнем катамнезе.

Успех терапии язвенной болезни у детей во многом зависит от соблюдения стандартов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за этой категорией больных. Впервые выявленная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у ребенка независимо от стадии заболевания является показанием для всестороннего обследования (желательно в условиях стационара), включая морфологическое исследование, определение инфицирования *H. pylori*, суточное мониторирование рН, что позволяет наметить подходы к лечебным мероприятиям в каждом случае: выбрать схему антигеликобактерной терапии с учетом возраста больного, антибиотикового анамнеза, состояния кислотообразующей функции и индивидуальной переносимости препаратов. Подобный подход, с одной стороны, бесспорно повышает эффектив-

ность проводимой терапии, а с другой — очень важен с экономической позиции.

Хотя экономические затраты на удачное лечение проще для подсчета, в клинике более важной является стоимость неудачной терапии. Последняя усугубляет тяжесть течения заболевания и увеличивает риск развития его осложнений, а также влечет за собой повторный визит к врачу, дополнительное обследование и лечение.

Экономический эффект помимо всего прочего связан с обоснованным назначением или неназначением детям ингибиторов протонной помпы (руководствуясь клинической картиной заболевания и данными мониторинга рН) и с прекращением длительного применения антисекреторных препаратов у больных с неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, так как рекомендованные схемы антигеликобактерного лечения не требуют их последующего поддерживающего приема. Помимо этого, длительное применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению секреции НСІ, что после неудачной эрадикационной терапии может способствовать колонизации *H. pylori* любых отделов желудка.

Вышесказанное вполне оправдывает используемую в детском возрасте эрадикационную схему на базе коллоидного субцитрата висмута (Де-нол®), а также целесообразность отмены ингибиторов протонной помпы после курса антигеликобактерной терапии на его базе и перевода ребенка на сукральфат (Вентер®) или антацидный препарат, выбор которого зависит от состояния моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и возраста пациента. Среди всех антацидов только алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон (Фосфалюгель®) не имеет каких-либо противопоказаний для назначения детям всех возрастных групп.

Таким образом, своевременное выявление детей, страдающих язвенной болезнью, базирующееся на знании современных тенденций в течении заболевания и стандартов его диагностики, адекватное лечение, регулярное диспансерное наблюдение и профилактика рецидивов позволяют добиться стойкой клинико-эндоскопической ремиссии заболевания в течение многих лет, что значительно повышает качество жизни больных с этой распространенной патологией детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредихина Н.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (Вопросы лечения и профилактики). <http://www.gastroscan.ru/ulcer/bre01.htm>
2. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М: Медпресс-М 2002; 8—10.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина. Руководство для практикующих врачей. М: Литтерра 2003; 4: 310—323.
4. Жукова Е.А. Морфофункциональная и иммунологическая характеристика состояния слизистой оболоч-

- ки при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. Рос педиат журн 2004; 2: 23—26.
5. Видманова Т.А., Жукова Е.А., Кулик Н.Н. Динамика морфофункциональных изменений эзофагогастроуденальной слизистой оболочки на фоне терапии язвенной болезни у детей. <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=113169&pr=print>
 6. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева М: Медпрактика-М 2003; 2: 121—149.
 7. Кильдиярова Р.Р., Захарова М.Г. Особенности клинических проявлений язвенной болезни у детей на современном этапе. Конгресс детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», 14-й: Материалы. Под ред. В.А. Таболина. М 2007; 154—155.
 8. Ключников О.О. Особенности клинического течения и терапии ЯБДК у детей. Сборник статей по гастроэнтерологии. М 2006; 43—50.
 9. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1999; 32.
 10. Mera R., Fontham E.T.H., Bravo L.E. et al. Longterm follow up of patients treated for Helicobacter pylori-infection. Gut 2005; 54: 1536—1540.
 11. Adamsson I., Nord C.E., Lindquist P., Sjostedt S. et al. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole in the oral, gastric and intestinal microflora in Helicobacter pylori-infected patients. J Antimicrobial Chemotherapy 1999; 44: 5: 629—640.
 12. Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф., Игуменова Е.А. Опыт и перспективы применения Де-нола при лечении Helicobacter pylori-ассоциированных гастроуденальных заболеваний. Эксперим и клин гастроэнтерол 2004; 1 (внеочередной выпуск): 79—84.
 13. Исаков В.И. Фармакокинетика и антигеликобактерная терапия. Эксперим и клин гастроэнтерол 2004; 1 (внеочередной выпуск): 61—68.
 14. Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection Business briefing. Eur Gastroenterol Rev 2005; 59—60, 998—999.
 15. Гриневич В.Б., Самедов Б.Х., Успенский Ю.П., Губонина И.В. Клинико-фармакоэкономическое обоснование модификации схем эрадикационной терапии Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2004; 2: 16—21.
 16. Маев И.В., Вьючнова Е.С. Сравнительная оценка эффективности эрадикационных схем у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001; 5: 27.
 17. Жукова Е.А., Соколова И.Л., Шабунина Е.И. и др. Состояние слизистой оболочки фундального отдела желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в зависимости от фазы заболевания. Рос педиат журн 2006; 1: 15—18.
 18. Шентулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3». Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 2: 88—92.

Поступила 28.12.07