

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И/ИЛИ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТОЙ КИШКИ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	4
КОДЫ ПО МКБ-10	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	4
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	7
ОСЛОЖНЕНИЯ	8
ДИАГНОСТИКА.....	8
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	11
ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА	12
ЛЕЧЕНИЕ	13
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	17
ПРОГНОЗ.....	19
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	19
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	19

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И/ЛИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН А.А. Баранов, чл.-корр. РАН Л.С. Намазова-Баранова, проф., д.м.н. Хавкин А.И., проф., д.м.н. Волынец Г.В., проф., д.м.н. Бельмер С.В., проф., д.м.н. Потапов А.С., к.м.н. Блат С.Ф., к.м.н. Борзакова С.Н., к.м.н. Бабаян М.Л., к.м.н. Комарова О.Н., д.м.н. Комарова Е.В., к.м.н. Гундобина О.С., к.м.н. Сурков А.Н.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных. Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рекомендациями, сформулированными на согласительной конференции Маастрихт IV/Флоренция (табл. 1).

Таблица 1.

Классы и уровни доказательности рекомендаций, сформулированных на согласительной конференции Маастрихт IV/Флоренция

Класс рекомендаций*	Уровень доказательности		Тип исследований
А	1	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) хорошего методологического качества и однородности
		1b	Отдельные РКИ с узким доверительным интервалом
		1c	Отдельные РКИ с вероятностью систематической ошибки
В	2	2a	Систематический обзор однородных когортных исследований
		2b	Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например с периодом наблюдения < 80%)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования

	3	3a	Систематический обзор однородных исследований «случай-контроль»
		3b	Отдельные исследования «случай-контроль»
C	4		Серии клинических случаев/когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества
D	5		Мнение экспертов без четкой клинической оценки или основанное на данных физиологии и фундаментальных исследований

*Высший класс рекомендаций (=сила рекомендаций) не всегда соответствует высшему уровню доказательности

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

КОДЫ ПО МКБ-10

Язва желудка - K25

K25.0 Острая с кровотечением

K25.1 Острая с прободением

K25.2 Острая с кровотечением и прободением

K25.3 Острая без кровотечения или прободения

K25.4 Хроническая или неуточненная с кровотечением

K25.5 Хроническая или неуточненная с прободением

K25.6 Хроническая или неуточненная с кровотечением и прободением

K25.7 Хроническая без кровотечения или прободения

K25.9 Не уточненная как острая или хроническая без кровотечения или прободения

Язва двенадцатиперстной кишки - K26

K26.0 Острая с кровотечением

K26.1 Острая с прободением

K26.2 Острая с кровотечением и прободением

K26.3 Острая без кровотечения или прободения

K26.4 Хроническая или неуточненная с кровотечением

K26.5 Хроническая или неуточненная с прободением

K26.6 Хроническая или неуточненная с кровотечением и прободением

K26.7 Хроническая без кровотечения или прободения

K26.9 Не уточненная как острая или хроническая без кровотечения или прободения

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Язвенная болезнь является достаточно распространенным заболеванием (1,6±0,1 на 1000 детей по данным Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии), характеризуется хроническим рецидивирующим течением и возможностью опасных для жизни осложнений. У школьников ЯБ встречается в 7 раз чаще, чем у дошкольников (2,7 на 1000 и 0,4 на 1000, соответственно), у городских детей – в 2 раза чаще, чем у сельских. Соотношение мальчиков и девочек 3:1.

В структуре патологии органов пищеварения удельный вес язвенной болезни составляет 1,6%, а среди заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки - 2,7%.

В структуре ЯБ у детей язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) представлена в 81% случаев, реже встречаются ЯБ желудка (13%) и сочетанная локализация язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке – 6%.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Язвенная болезнь – полиэтиологическое, генетически и патогенетически неоднородное заболевание. Большое значение имеет наследственная отягощенность (генетически детерминированная высокая плотность париетальных клеток, их повышенная чувствительность к гастрину, дефицит ингибиторов трипсина, врожденный дефицит антитрипсина и др.) При воздействии неблагоприятных факторов (инфицирование *Helicobacter pylori*, длительная погрешность в питании, психоэмоциональный стресс, вредные привычки) реализуется генетическая предрасположенность к развитию ЯБ [13].

В основе патогенеза ЯБ лежит нарушение равновесия между факторами кислотнопептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Усиление факторов агрессии или ослабление факторов защиты приводят к нарушению этого равновесия и возникновению язвы.

К факторам агрессии относят гиперпродукцию соляной кислоты, повышенную возбудимость обкладочных клеток, обусловленную ваготонией, инфекционные факторы (*Helicobacter pylori*), нарушение кровоснабжения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение антродуоденального кислотного тормоза, желчные кислоты и лизолецитин.

Факторами защиты являются слизистый барьер, муцин, сиаловые кислоты, бикарбонаты – обратная диффузия ионов водорода, регенерация, достаточное кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, антродуоденальный кислотный тормоз.

В конечном итоге, формирование язвенного дефекта обусловлено действием соляной кислоты (правило К.Schwarz «Нет кислоты – нет язвы») на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, что позволяет считать антисекреторную терапию основой лечения обострений язвенной болезни [2].

Решающая этиологическая роль в развитии ЯБ в настоящее время отводится микроорганизмам *H.pylori*, обнаруженным в 1983 г. австралийскими учеными Б.Маршаллом (B.Marshall) и Дж.Уорреном (J.Warren). Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Обсеменение слизистой оболочки желудка *H.pylori* сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина с последующим усилением секреции соляной кислоты.

Избыточное поступление соляной кислоты в просвет двенадцатиперстной кишки в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует усилению дуоденита, возникновению кишечной метаплазии и распространению *H.pylori*. При наличии наследственной предрасположенности и действии дополнительных этиологических факторов (погрешности в питании, нервно-психические стрессы и др.) формируется язвенный дефект [15].

У детей в отличие от взрослых инфицирование *H. pylori* намного реже сопровождается изъязвлением СО желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным крупного европейского многоцентрового исследования, у 1233 детей с симптоматической *H. pylori*-инфекцией, ЯБ была диагностирована менее чем у 5% детей до 12 лет и лишь у 10% подростков [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В педиатрической практике используют классификацию язвенной болезни, предложенную профессором Мазуриным А.В. (табл. 2) с дополнениями [7].

Отечественная медицинская школа разделяет язвенную болезнь и симптоматические язвы – изъязвления слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при различных заболеваниях и состояниях. Например, язвы при стрессах, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В англоязычной литературе часто употребляется термин «пептическая язва» (*peptic ulcer*) для обозначения собственно язвенной болезни и симптоматического поражения СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2.

Классификация язвенной болезни (по А.В. Мазурину, 1984 с добавлениями В.Ф. Приворотского и Н.Е. Лупповой, 2005 г.)

Фазы:	Течение:	Локализация:	Форма:	Инфицирование <i>H. pylori</i>
1. Обострение. 2. Неполная клиническая ремиссия. 3. Клиническая ремиссия.	1. впервые выявленная, 2. редко рецидивирующая (ремиссия более 3х лет), 3. непрерывно-рецидивирующая (ремиссия менее 1 года)	желудок. двенадцатиперстная кишка: - луковица - постбульбарные отделы двойная локализация	1. Неосложненная. 2. Осложненная: 1) кровотечение 2) пенетрация 3) перфорация 4) стеноз привратника 5) перивисцерит	1. Н.р.-положительная, 2. Н.р.-негативная
Функциональная характеристика: Кислотность желудочного содержимого и моторика могут быть повышены, понижены и нормальными.				
Клинико-эндоскопические стадии язвенной болезни: 1 стадия - свежая язва 2 стадия - начало эпителизации язвенного дефекта 3 стадия - заживление язвенного дефекта при выраженном гастродуодените 4 стадия - клинико-эндоскопическая ремиссия				
Сопутствующие заболевания: - панкреатит - эзофагит - холецистохолангит				

В англоязычной литературе используется *модифицированная классификация Johnson HD* [9].

- Тип I: Язвы, локализованные на малой кривизне желудка. Не ассоциированы с гиперсекрецией.
- Тип II: Сочетание язв тела желудка с язвами двенадцатиперстной кишки. Ассоциированы с гиперсекрецией.
- Тип III: Препилорические язвы. Ассоциированы с гиперсекрецией.
- Тип IV: Проксимальные гастроэзофагальные язвы.

- Тип V: Может наблюдаться во всех отделах желудка. Связана с хроническим приемом НПВП.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Особенностями современного течения ЯБ у детей являются рост частоты заболевания, рост частоты осложнений и рецидивирования, а также нивелирование сезонности обострений и их бессимптомное течение у половины больных [15].

Типичной жалобой при ЯБ является боль в животе, выраженность которой может быть различной в зависимости от возраста, индивидуальных особенностей больного, состояния его нервной и эндокринной систем, анатомических особенностей язвенного дефекта, степени выраженности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обычно боль локализуется в эпигастральной или параумбиликальной области, иногда она разлита по всему животу. В типичном случае боль возникает регулярно, становится интенсивной, принимает ночной и "голодный" характер, уменьшается при приеме пищи. При ЯБ ДПК появляется так называемый мойнигановский ритм боли (голод - боль - прием пищи - светлый промежуток - голод - боль).

Диспепсические расстройства (изжога, отрыжка, рвота, тошнота) у детей встречаются реже, чем у взрослых. С увеличением продолжительности заболевания частота диспепсических симптомов возрастает. Аппетит снижен у части больных. У них может быть задержка физического развития (похудание). У больных с ЯБ часто отмечается склонность к запорам или неустойчивому стулу.

По мере развития ЯБ усиливается эмоциональная лабильность, из-за болевых ощущений нарушается сон, появляется повышенная утомляемость, может развиваться астеническое состояние. Может наблюдаться гипергидроз ладоней и стоп, артериальная гипотония, изменение характера дермографизма, иногда брадикардия, что свидетельствует о нарушении деятельности вегетативной нервной системы, с преобладанием активности парасимпатического отдела.

При осмотре часто выявляется белый налет на языке, при пальпации - болезненность в пилородуоденальной зоне. Независимо от локализации язвы у детей очень часто отмечается болезненность в эпигастральной области и в правом подреберье. Симптом мышечной защиты бывает редко, чаще во время сильных болей. В фазе обострения определяется положительный симптом Менделя [2,12,15].

Клинические проявления ЯБ многообразны, типичная картина наблюдается не всегда, что значительно затрудняет диагностику. Так, у детей раннего возраста заболевание нередко протекает атипично. При этом, чем моложе ребенок, тем менее специфичны жалобы. В старшем возрасте симптоматика ЯБ ДПК сходна с таковой у взрослых, хотя может быть и более стертой. Нередко отсутствует характерный язвенный анамнез, что объясняется отчасти тем, что дети быстро забывают боли, не умеют их дифференцировать, не могут указать их локализацию и причину, их вызвавшую.

Увеличение числа нетипичных форм заболевания, отсутствие настороженности в формировании язвенного процесса, особенно у детей с отягощенной наследственностью по патологии ВОПТ, способствует росту процента больных с поздней диагностикой ЯБ. Что приводит к более частому рецидивированию заболевания у этой категории больных и раннему формированию его осложнений, приводящих к снижению качества жизни детей с ЯБ.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения ЯБ в детском возрасте отмечаются у 7-10% больных. У мальчиков осложнения отмечаются чаще, чем у девочек в случае ЯБ ДПК (при изолированной ЯБДПК – в 2,3 раза, при сочетании ЯБ желудка и ДПК – в 8 раз). Удельный вес осложненных форм ЯБ наблюдается у детей всех возрастных групп с одинаковой частотой. В структуре осложнений преобладают кровотечения (80%), реже наблюдаются стенозы (11%), перфорации (8%) и пенетрации язвы (1,5%) [15,17].

Кровотечение характеризуется кровью в рвотных массах (алая или рвота "кофейной гущей"), черным дегтеобразным стулом. При большой кровопотере характерны слабость, тошнота, бледность, тахикардия, снижение АД, иногда обморок. При скрытом кровотечении в кале определяется положительная реакция на скрытую кровь.

Стеноз пилоробульбарной зоны развивается обычно в процессе заживления язвы. В результате задержки пищи в желудке происходит его расширение с последующим развитием интоксикации, истощения. Клинически это проявляется рвотой пищей, съеденной накануне, усилением перистальтики желудка, особенно при пальпации и «шумом плеска», определяемого при толчкообразной пальпации брюшной стенки.

Пенетрация (проникновение язвы в соседние органы) возникает обычно на фоне длительного и тяжелого течения заболевания, неадекватной терапии. Сопровождается усилением болевого синдрома с иррадиацией в спину. Наблюдается рвота, не приносящая облегчения, возможна лихорадка.

Перфорация язвы в 2 раза чаще встречается при желудочной локализации язвы. Основным клиническим признаком перфорации - резкая внезапная («кинжальная») боль в эпигастриальной области и в правом подреберье, часто сопровождающаяся шоковым состоянием. Отмечается слабый пульс, резкая болезненность в пилородуоденальной зоне, исчезновение печеночной тупости вследствие выхода воздуха в свободную брюшную полость. Наблюдается тошнота, рвота, задержка стула [15,17].

ДИАГНОСТИКА

Язвенную болезнь следует подозревать при наличии у пациента болей, связанных с приёмом пищи в сочетании с тошнотой и рвотой, в эпигастриальной, пилородуоденальной областях или правом и левом подреберьях. При этом, клиническая картина может зависеть от локализации язвенного дефекта, его размеров и глубины, секреторной функции желудка, возраста больного. Следует всегда иметь в виду возможность бессимптомного обострения язвенной болезни.

План обследования при язве желудка и двенадцатиперстной кишки:

Анамнез и физикальное обследование.

Обязательные лабораторные исследования

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- общий анализ кала;
- анализ кала на скрытую кровь;
- уровень общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, сывороточного железа в крови;
- группа крови и резус-фактор;

Обязательные инструментальные исследования

- ФЭГДС. При локализации язвы в желудке - взятие 4-6 биоптатов из дна и краёв язвы с их гистологическим исследованием с целью исключения рака (чаще у взрослых);
- УЗИ печени, поджелудочной железы, желчного пузыря.
- определение инфицированности *Helicobacter pylori* эндоскопическим уреазным тестом, морфологическим методом, иммуноферментным или дыхательным тестом;

Дополнительные лабораторные исследования

- определение уровня сывороточного гастрина.

Дополнительные инструментальные исследования (по показаниям)

- внутрижелудочная рН-метрия;
- эндоскопическая ультрасонография;
- рентгенологическое исследование желудка;
- компьютерная томография.

Лабораторное обследование

Патогномоничных для язвенной болезни лабораторных признаков нет. Следует проводить исследования с целью исключения осложнений, в первую очередь язвенного кровотечения - общий анализ крови и анализ кала на скрытую кровь.

Инструментальная диагностика язвы желудка и 12-перстной кишки

- ФЭГДС позволяет достоверно диагностировать и охарактеризовать язвенный дефект. Дополнительно ФЭГДС позволяет контролировать его заживление, проводить цитологическую и гистологическую оценку морфологической структуры слизистой оболочки желудка, исключать злокачественный характер изъязвления.

Эндоскопическая картина стадий язвенного поражения:

Фаза обострения:

I стадия - острая язва. На фоне выраженных воспалительных изменений СОЖ и ДПК - дефект (дефекты) округлой формы, окруженные воспалительным валом; выраженный отек. Дно язвы с наслоением фибрина.

II стадия - начало эпителизации. Уменьшается гиперемия, сглаживается воспалительный вал, края дефекта становятся неровными, дно язвы начинает очищаться от фибрина, намечается конвергенция складок к язве.

Фаза неполной ремиссии:

III стадия - заживление язвы. На месте репарации - остатки грануляций, рубцы красного цвета разнообразной формы, с деформацией или без нее. Сохраняются признаки активности гастродуоденита.

Ремиссия:

Полная эпителизация язвенного дефекта (или "спокойный" рубец), отсутствуют признаки сопутствующего гастродуоденита.

- Контрастное рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ также позволяет выявить язвенный дефект, однако по чувствительности и специфичности рентгенологический метод уступает эндоскопическому.

- Внутрижелудочная рН-метрия. При язвенной болезни наиболее часто обнаруживают повышенную либо сохранённую кислотообразующую функцию желудка.

- УЗИ органов брюшной полости для исключения сопутствующей патологии.

Выявление *Helicobacter pylori*

Инвазивная диагностика:

- *Цитологический метод* - окраска бактерий в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка по Романовскому-Гимзе и Граму (в настоящее время считается недостаточно информативным).
- *Гистологический метод* - срезы окрашивают по Романовскому-Гимзе, по Уортину-Старри и др. Этот наиболее объективный метод диагностики *H. pylori*, так как позволяет не только обнаружить бактерии, но и определить их расположение на слизистой оболочке, степень обсемененности, оценить характер патологического процесса
- *Бактериологический метод* - определение штамма микроорганизма, выявление его чувствительности к применяемым препаратам, мало используется в рутинной клинической практике.
- *Иммуногистохимический метод* с применением моноклональных антител: обладает большей чувствительностью, так как используемые антитела избирательно окрашивают *H. pylori*. Мало используется в рутинной клинической практике для диагностики *H. pylori*.
- *Биохимический метод (быстрый уреазный тест)* - присутствие бактерии в биоптате подтверждается изменением цвета среды, реагирующей на разложение мочевины уреазой, выделяемой *H. pylori*.
- Выявление *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки *методом полимеразной цепной реакции*. Этот метод обладает наибольшей специфичностью.

Неинвазивная диагностика:

- *Серологические методики*: обнаружение антител к *H. pylori* в сыворотке крови. Метод наиболее информативен при проведении эпидемиологических исследований. Клиническое применение теста ограничено тем, что он не позволяет дифференцировать факт инфицирования в анамнезе от наличия *H. pylori* в настоящий момент и контролировать эффективность эрадикации. Не все серологические тесты равноценны. В связи с вариабельностью точности различных коммерческих тестов следует использовать только валидированные IgG серологические тесты (уровень доказательности: 1b, степень рекомендации: В). Валидированное серологическое исследование может использоваться для принятия решения о назначении антимикробных и антисекреторных препаратов, при язвенном кровотечении, атрофии и желудочных опухолях (уровень доказательности: 1b, степень рекомендации: В, экспертное мнение (5D)).
- *Уреазный дыхательный тест (УДТ)* - определение в выдыхаемом воздухе больного повышенной концентрации аммиака после пероральной нагрузки мочевиной в результате метаболической активности *H. pylori*.
- *Изотопный уреазный дыхательный тест* – определение в выдыхаемом воздухе больного CO₂, меченого изотопом ¹⁴C или ¹³C, который выделяется под действием уреазы *H. pylori* в результате расщепления в желудке меченой мочевины. Позволяет эффективно диагностировать результат эрадикационной терапии.
- *Определение антигена H. pylori в кале* с применением моноклональных антител. Диагностическая точность антигенового стул-теста равна уреазному дыхательному тесту при валидации первого моноклональным лабораторным тестом (уровень доказательности: 1a, степень рекомендации: А).

У пациентов, которых лечат с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП):

1) Если возможно, прием ИПП должен быть приостановлен на 2 недели перед тестированием с помощью бактериологического, гистологического методов, быстрого уреазного теста, УДТ или выявления *H.pylori* в кале (уровень доказательности: 1b, степень рекомендации: А);

2) Если это невозможно, может быть проведена валидированная серологическая диагностика (уровень доказательности: 2b, степень рекомендации: В).

В педиатрической практике следует отдавать предпочтение неинвазивным методам выявления *H.pylori*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Язвенную болезнь необходимо дифференцировать с симптоматическими язвами, патогенез которых связан с определёнными фоновыми заболеваниями или конкретными этиологическими факторами (табл.3). Клиническая картина обострения этих язв стёрта, отсутствует сезонность и периодичность заболевания.

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при болезни Крона, которые иногда также относят к симптоматическим гастродуоденальным язвам, представляют собой самостоятельную форму болезни Крона с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 3.

Дифференциальный диагноз язвенной болезни

Типы язв	Причины	Клинические проявления
<i>Стрессовые</i> (вследствие ишемии слизистой оболочки) Локализация в желудке	Психоэмоциональная или физическая травма, в том числе черепно-мозговая (язвы Кушинга), при ожогах (язвы Курлинга), шоке, обморожениях и т.д.	Болевой синдром чаще отсутствует, первым признаком является остро возникшее кровотечение, реже - перфорация.
<i>Медикаментозные</i> (вследствие нарушения выработки простагландинов и слизи, снижения темпов регенерации)	Терапия НПВП, кортикостероидами, цитостатиками и др.	Чаще протекают бессимптомно, проявляются внезапно возникшим кровотечением. Иногда сопровождаются изжогой, болями в эпигастрии, тошнотой
<i>Эндокринные</i>	Сахарный диабет (изменяются сосуды подслизистого слоя по типу микроангиопатии, снижается уровень трофических процессов) <i>Синдром Золлингера-Эллисона</i> (выявляется выраженная гиперацидность, повышение гастрин в сыворотке крови) <i>Гиперпаратиреоз</i>	Локализуются в желудке, малосимптомны, иногда осложняются кровотечением. крайне тяжёлое течение, множественная локализация язв, упорная диарея. Локализация чаще в ДПК, тяжёлое течение с частыми рецидивами и склонностью к кровотечению и перфорации, характерны признаки повышенной функции парашитовидных желёз: мышечная слабость, боли в костях,

		чувство жажды, полиурия.
<i>Гепатогенные</i> (нарушение кровотока в воротной вене, нарушение инактивации гистамина в печени, трофические и микроциркуляторные расстройства)	Цирроз печени, хронический гепатит	Локализуются чаще в желудке, реже в ДПК. Клиническая картина обычно стерта и атипична, язвы плохо поддаются терапии, отличаются торпидностью течения
<i>Панкреатогенные</i> (нарушение поступления бикарбонатов в кишечник при одновременном увеличении высвобождения кининов, гастрин)	Панкреатит	Локализуются обычно в ДПК. Для язв характерен выраженный болевой синдром, связь с приемом пищи. Течение язвенного процесса упорное, но осложнения наблюдаются редко.
<i>Гипоксические</i> (длительная гипоксия желудка)	Хронические заболевания легких и сердечно-сосудистой системы	Выраженная клиническая симптоматика, склонность к кровотечению

Дифференциальная диагностика язвенной болезни с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, хроническим гастродуоденитом, хроническими заболеваниями печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы проводится по данным анамнеза, осмотра, результатам лабораторного, эндоскопического, рентгенологического и ультразвукового исследований.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

При формулировке диагноза указывается локализация язвы (желудок, двенадцатиперстная кишка или двойное поражение), фаза заболевания (обострение, неполная клиническая ремиссия и клиническая ремиссия), эндоскопическая характеристика дефектов и стадия эволюции язвенного процесса, наличие *H.pylori*, осложнения.

Основной морфологический субстрат язвенной болезни в фазе обострения - язвенный дефект слизистой оболочки и сопряженный с ним активный гастродуоденит, нередко и рефлюкс-эзофагит, а в фазе ремиссии - постязвенные рубцовые изменения и гастродуоденит без признаков активности воспалительного процесса.

Отражение в клиническом диагнозе локализации и исхода заживления язвенных дефектов весьма важно как для определения тактики лечения больных, так и для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, планирования адекватной программы диспансерных мероприятий.

Диспансерное наблюдение за пациентом с язвенной болезнью проводится в течение 5 лет от начала заболевания или обострения, даже при отсутствии морфологического субстрата язвы (клинико-эндоскопическая ремиссия).

Формулировка диагноза:

- *Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с локализацией в луковице, Н.р.-положительная, впервые выявленная, с повышенной кислотообразующей функцией, фаза обострения.*
- *Язвенная болезнь желудка, Н.р.-негативная, нормальная кислотообразующая функция желудка, часто рецидивирующее течение, фаза обострения, состоявшееся желудочное кровотечение.*

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии:

- Эрадикация *H. pylori* (при наличии).
- Заживление язвенного дефекта и быстрая ликвидация симптоматики

заболевания.

- Достижение стойкой ремиссии.
- Предупреждение развития осложнений.

Немедикаментозное лечение

1. *Режим физической нагрузки.* Охранительный режим с ограничением физических и эмоциональных нагрузок.

2. Диета.

Лечебное питание детей с ЯБ направлено на уменьшение действия агрессивных факторов, мобилизацию защитных факторов, нормализацию моторики желудка и ДПК.

В острой фазе или при рецидиве язвенной болезни назначается диета №1, или вариант диеты с механическим и химическим щажением (по новой номенклатуре диет). изначально протертый вариант, по мере улучшения состояния – непротертый вариант. Высокоэффективная современная антисекреторная терапия позволила отказаться от применяемых ранее физиологически несбалансированных диет 1а, 1б.

Исключаются продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареная и острая пища, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчица), соленья и маринады, орехи, грибы, тугоплавкие животные жиры, овощи, фрукты и ягоды без предварительной тепловой обработки, кисломолочные и газированные напитки, кофе, какао, шоколад, цитрусовые.

Рекомендуются продукты, обладающие выраженными буферными свойствами: мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), паровой омлет, молоко, пресный протертый творог. В пищевой рацион включаются супы на овощной и крупяной основе, молочные каши (кроме пшенной и перловой), овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) отварные или в виде пюре и паровых суфле; печеные яблоки, муссы, желе, кисели из сладких сортов ягод, некрепкий чай с молоком. Разрешаются также макаронные изделия, пшеничный подсушенный хлеб, сухой бисквит и сухое печенье [2]. Блюда подаются в теплом виде, используется дробный режим питания, 5-6 раз в сутки. Пища принимается в спокойной обстановке, сидя, не спеша, тщательно пережевывается. Это способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, буферные возможности которой являются достаточно выраженными.

Энергетическая ценность рациона должна соответствовать физиологическим потребностям ребенка. С целью воздействия на репаративные процессы, усиления цитомукопротекции слизистой оболочки желудка рекомендуется повышение в рационе квоты белка с высокой биологической ценностью. Целесообразно дополнение рациона энтеральным питанием - нормокалорическими или гиперкалорическими смесями на основе белков коровьего молока.

Диета №1 рекомендуется к применению в течение 2-3 недель, далее пищевой рацион постепенно расширяется до соответствия с диетой № 15 (или основного варианта стандартной диеты).

Медикаментозное лечение

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*

Показано проведение эрадикационной терапии.

По последним рекомендациям IV Маастрихтского соглашения (2010 г., табл.4, табл.5), ESPGHAN and NASPGHAN (2011 г.) в качестве терапии первой линии, если резистентность к кларитромицину не превышает 15–20%, может быть использована стандартная тройная терапия:

ИПП (эзомепразол, рабепразол, омепразол) 1-2 мг/кг/сут + амоксициллин 50 мг/кг/сут + кларитромицин 20 мг/кг/сут

или

ИПП + кларитромицин + метронидазол 20 мг/кг/сут.

Продолжительность терапии 10-14 дней.

С целью повышения приемлемости терапии возможно использование т.н. «последовательной» схемы, при которой ИПП назначается на 14 дней, а антибиотики последовательно по 7 дней каждый.

Стандартная квадротерапия второй линии с препаратом висмута: ИПП+метронидазол + тетрациклин + висмута субцитрат 8 мг/кг/сут – 7-14 дней [10] – в России у детей не применяется.

При неэффективности эрадикационной терапии проводится индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам – терапия третьей линии.

Для оценки эффективности антихеликобактерной терапии используются стандартные неинвазивные тесты. Контроль эффективности эрадикации определяется как минимум через 6 нед. после окончания лечения.

Таблица 4.
Общий обзор возможных схем лечения

Утверждение	Уровень доказательности	Класс рекомендаций
Не следует назначать трехкомпонентную терапию, включающую ингибиторы протонной помпы (ИПП) и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15-20%.	5	D
В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии. Возможной альтернативой является четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута.	1a	A
В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендованной эмпирической терапией первой линии является четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута. Если применение такой схемы невозможно, показана «последовательная» терапия или четырехкомпонентная терапия без препаратов висмута.	1a	A
Использование высоких доз ИПП (два раза в день) повышает эффективность трехкомпонентной терапии.	1b	A
Возможно увеличение продолжительности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, с 7 до 10-14 дней. Это повышает частоту успешной эрадикации приблизительно на 5%.	1a	A
Схемы ИПП — кларитромицин — метронидазол (ИКМ) и ИПП — кларитромицин — амоксициллин (ИКА) эквивалентны.	1a	A

Некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты (снижение частоты побочных эффектов).	5	D
Трехкомпонентная схема, включающая ИПП и кларитромицин, не нуждается в индивидуальной коррекции (за исключением дозы).	5	D
В случае неэффективности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, показана четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута или трехкомпонентная терапия с левофлоксацином.	1a	A
При неэффективности терапии второй линии лечение по возможности должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.	4	A
Уреазный дыхательный тест или валидированный лабораторный метод анализа кала на антигены <i>H. pylori</i> с использованием моноклональных антител — неинвазивные методы, рекомендуемые для оценки эффективности эрадикационной терапии. Использование серологических методов не рекомендуется.	1a	A

Таблица 5.

Лечение язвенной болезни, сочетающейся с инфекцией *Helicobacter pylori*

Утверждение	Уровень доказательности	Класс рекомендаций
При неосложненной ЯБДПК длительное подавление кислотной секреции при помощи ИПП после лечения <i>H. pylori</i> не рекомендуется.	5	D
При ЯБЖ и осложненной ЯБДПК рекомендуется длительный прием ИПП.	1a	A
При язвенном кровотечении эрадикационную терапию <i>H. pylori</i> следует начинать с возобновлением перорального питания.	1a	A

В связи с высоким уровнем резистентности *H.pylori* к метронидазолу и плохой переносимостью тетрациклина у детей по рекомендациям российских экспертов у детей используются следующие схемы:

Терапия первой линии.

- ИПП + амоксициллин + кларитромицин
- ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифурател (30 мг/кг/сут)
- ИПП + амоксициллин + джозамицин (50 мг/кг/сут, не более 2г/сут).

Возможно применение «последовательной» схемы.

- В качестве терапии второй линии используются квадротерапия:
- висмута субцитрат + ИПП + амоксициллин + кларитромицин
- висмута субцитрат + ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифурател.

Продолжительность лечения 10-14 дней [18].

С целью преодоления устойчивости *H.pylori* к кларитромицину и снижения побочных эффектов от применения антибактериальных препаратов используется схема с последовательным назначением антибиотиков: ИПП + висмута субцитрат + амоксициллин -5 дней, затем ИПП + висмута субцитрат + джозамицин - 5 дней [19].

Для профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи одновременно с эрадикационной терапией рекомендуется назначение пробиотических препаратов (*Saccharomyces boulardii* по 250 мг 2 раза в сутки).

Низкая выявляемость семейного носительства НР-инфекции и отсутствие системного подхода к ее эрадикации способствует реинфицированию НР и, как следствие, рецидивированию ЯБДПК у детей [20].

Язвенная болезнь, не ассоциированная с *H. pylori*

В случае язвенной болезни, не ассоциированной с *H. pylori*, целью лечения считают купирование клинических симптомов болезни и рубцевание язвы. В связи с этим показано назначение антисекреторных препаратов.

Препаратами выбора в настоящее время являются ингибиторы протонного насоса: эзомепразол, омепразол, рабепразол, которые назначаются в дозе 1-2 мг/кг/сут. Продолжительность курса ИПП 4 недели по ЯДЖ, 8 недель по ЯБДПК [21].

H₂-блокаторы утратили свои позиции и в настоящее время применяются редко, главным образом, при невозможности применения ИПП или же в комбинации с ними с целью усиления антисекреторного действия [2].

Антацидные препараты (алюминия гидроксид или фосфат, магния гидроксид) применяются в комплексной терапии с симптоматической целью для купирования диспепсических жалоб. Для усиления цитопротекции назначается висмута субцитрат 8 мг/кг/сут до 2-4 недели. При нарушениях моторики ЖКТ назначаются прокинетики, спазмолитики по показаниям.

Эффективность лечения при язве желудка контролируют эндоскопическим методом через 8 нед., при дуоденальной язве — через 4 нед[21].

Дальнейшая тактика медикаментозной терапии:

Непрерывная поддерживающая терапия ИПП (продолжительность определяется индивидуально) показана при:

- осложнениях ЯБ;
- наличии сопутствующих заболеваний, требующих применения НПВП;
- сопутствующего ЯБ эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита.

Таблица 6.
Перечень основных лекарственных препаратов, используемых для лечения язвенной болезни.

Код	Наименование лекарственного препарата*
Антациды	
A02AB03	Алюминия фосфат
A02AX	Алгелдрат+Магния гидроксид
Ингибиторы протонной помпы	
A02BC01	Омепразол
A02BC02	Рабепразол
A02BC05	Эзомепразол
Гастропротекторы	
A02BX05	Висмута трикалия дицитрат
Антибактериальные средства	
J01CA04	Амоксициллин

J01FA07	Джозамицин
J01FA09	Кларитромицин
J01XD01	Метронидазол
J01AA07	Тетрациклин
G01AX05	Нифурател

* - международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случае их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата.

Терапия по требованию:

Показание к проведению данной терапии — появление симптомов язвенной болезни после успешной эрадикации *H. pylori*. Терапия по требованию предусматривает при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ, прием ИПП в течение 2 нед. При сохранении симптомов - проведение ФЭГДС, обследования, как при обострении.

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению язвенной болезни желудка — осложнения болезни: перфорация язвы, декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз привратника, сопровождающийся выраженными эвакуаторными нарушениями; профузные желудочно-кишечные кровотечения, которые не удается остановить консервативными методами, в том числе и с применением эндоскопического гемостаза. При выборе метода хирургического лечения предпочтение отдают органосохраняющим операциям.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Показания к госпитализации:

- ЯБ с клинической картиной выраженного обострения (выраженный болевой синдром).
- Признаки осложнений ЯБ.
- ЯБ с наличием осложнений в анамнезе.
- ЯБ с сопутствующими заболеваниями.
- Обнаружение в желудке изъязвлений, требующих дифференциальной диагностики между доброкачественными язвами и раком желудка.

Детей с обострением язвенной болезни лечат в условиях педиатрического или гастроэнтерологического отделений.

Длительность пребывания в стационаре составляет в среднем 14-21 день при дебюте и рецидивах язвенной болезни.

Дети с неосложнённым течением язвенной болезни подлежат консервативному лечению в амбулаторно-поликлинических условиях.

Дети в стадии ремиссии наблюдаются в амбулаторных условиях (табл.7).

Снятие с диспансерного учета возможно при полной ремиссии в течение 5 лет [12,13,17].

Таблица 7.

План диспансерного наблюдения детей и подростков с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [13].

Группа учёта	Кратность осмотров	Перечень и кратность лабораторно-	Перечень противорецидивных и реабилитационных
--------------	--------------------	-----------------------------------	---

	педиатром и специалистами	инструментальных методов исследования	мероприятий
III группа: стадия реконвалесценции	Педиатр – 1 раз в 3 мес; гастроэнтеролог – 1 раз в 3 мес.; невролог – по показаниям	При ЯБ, ассоциированной с Нр: оценка эффективности эрадикационной терапии – через 6 нед. после окончания курса антихеликобактерной терапии неинвазивными методами. ЭГДС – 2 раза в год. рН-метрия – 1 раз в год. УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы – 1 раз в 6 мес. для исключения сопутствующей патологии. Клинический анализ крови, анализ кала на скрытую кровь – по показаниям.	Диета – стол №1 - 3 нед., далее №15 Противорецидивная и симптоматическая терапия – не реже 2-3 раза в год в течение 1-1,5мес (антациды, ИПП, H ₂ – блокаторы гистаминовых рецепторов (при невозможности приема ИПП), коррекция биоценоза). При наличии хеликобактериоза – повторные курсы эрадикации Нр в течение 10-14 дней с заменой препаратов. Курс минеральных вод, фитотерапия – 2 раза в год по 3-4 нед. Физиотерапия – 2 раза в год. ЛФК - Группа по физкультуре – специальная. Профилактические прививки – по эпидемиологическим показаниям.
II группа: стадия ремиссии	Педиатр – 2 раза в год; гастроэнтеролог – 2 раза в год;	Исследование на хеликобактериоз – 1 раз в год. ЭГДС – 1 раз в год. рН-метрия – 1 раз в год. Клинический анализ крови – 2 раза в год.	Диета – стол №15 Противорецидивная и симптоматическая терапия – 1-2 раза в год в течение 1-2 мес. Курсы фитотерапии и минеральных вод – в течение 1 мес. Физиотерапия – по показаниям (при наличие сопутствующей патологии) ЛФК - Группа физкультуры – подготовительная. Профилактические прививки – противопоказаний нет
I группа: стадия стойкой ремиссии	Педиатр – 2 раза в год; гастроэнтеролог – 2 раза в год;	Исследование на хеликобактериоз – 1 раз в год. ЭГДС – 1 раз в год. рН-метрия – 1 раз в год. Клинический анализ крови – 2 раза в год.	Диета – стол №15 Противорецидивное лечение – по показаниям. Курсы фитотерапии и минеральных вод ² – в течение 1 мес. 2 раза в год Физиотерапия – по показаниям (при наличии сопутствующей патологии) ЛФК - Группа физкультуры – основная Профилактические прививки –

ПРОГНОЗ

Прогноз благоприятный при неосложнённой язвенной болезни. У большинства детей уже первый курс лечения в стационаре приводит к полному заживлению язвы и выздоровлению. В случае успешной эрадикации рецидивы язвенной болезни возникают у 6–7% больных. Прогноз ухудшается при большой давности заболевания в сочетании с частыми, длительными рецидивами, при осложнённых формах язвенной болезни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление
 ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта
 ДПК - двенадцатиперстная кишка
 ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
 ИПП - ингибиторы протонной помпы
 НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
 СО - слизистая оболочка
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 ЯБ - язвенная болезнь
 ЯБДПК - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
 ЯБЖ - язвенная болезнь желудка
 ЭКГ - электрокардиография
 Эхо-КГ - Эхокардиография
 НР - *Helicobacter pylori*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peptic ulcer disease Review Article. Paediatrics and Child Health, Volume 24, Issue 11, November 2014, Pages 485-490. Arun Nanjundaraje Urs, Priya Narula, Mike Thomson
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. Москва - 2013. 39 стр.
3. Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer // In: H.L.Bockus “Gastroenterology” – Vol.1. – Philadelphia-London, 1968. – P.420-465.
4. Koletzko S., Richy F., Bontems P., Crone J., Kalach N., Monteiro L. et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe // Gut. 2006; 55 (12): 1711–1716.
5. Jones N., Fallone C., Flook N., Sherman P., Smaill F., van Zanten S. J. et al. Consensus Conference: Update on the Management of *Helicobacter pylori*. An evidence-based evaluation of *Helicobacter pylori* infection and clinical sequelae in children and adolescents // Can J Gastroenterol. 2005; In Press.
6. Khurana R., Fischbach L., Chiba N., van Zanten S. V., Sherman P. M., George B. A. et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children // Aliment Pharmacol Ther. 2007, Mar 1; 25 (5): 523–536.

7. Щербаков А.П., Щербаков П.Л. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года)/ Ж. Лечащий врач, 2011, №6
8. Macarthur C. Helicobacter pylori infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship // Can J Gastroenterol. 1999, Sep; 13 (7): 607–610.
9. Johnson HD. Etiology and classification of gastric ulcers. Gastroenterology 1957; 33:121–3. [A classic paper differentiating between various types of gastric ulcer.]
10. Koletzko S1, Jones NL, Goodman KJ et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children/J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):230-43. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.
11. Корниенко Е.А. Лечение инфекции *H. pylori* у детей. Методическое пособие для врачей/ Ж."BIOCODEX"; 2010, С.1-56
12. Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П. и др. Детская гастроэнтерология. ГЕОТАР-Москва, 2009, С. 32-61
13. Мельникова И.Ю., Новикова В.П. Диспансеризация детей и подростков с патологией пищеварительной системы. СпецЛит, Санкт-Петербург, 2011, С. 26-38
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., The European Helicobacter Study Group (EHSO). Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht—IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646—664
15. Гастроэнтерология детского возраста (под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина) – Москва: ИД Медпрактика-М, 2011.-420 с.
16. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. (под общей редакцией А.А.Баранова, Н. Н. Володина, Г.А. Самсыгиной). В 2-х томах, Литтерра; 2007, -2252 с.
17. Клиника, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения у детей. Методическое пособие. Под ред. Л.Ф.Казначеевой. - Новосибирск, 2013. - 64с.
18. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) / Методические рекомендации № 37 Департамента здравоохранения города Москвы. — М.: ЦНИИГ, 2010.
19. Корниенко Е.А. Вестник практического врача 2012; спецвыпуск №1:36-41.
20. Горячева О.А. Особенности течения язвенной болезни детей на современном этапе. Автореф. дис. канд. мед. наук, Москва, 2009, 25 стр.
21. Chey W.D. Appendix 1 // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol.21 (Suppl 1): 21–3.