

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

## ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ

*Е.Г. Комелягина, И.П. Никишина  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Сочетание гастродуоденальной патологии с другими хроническими соматическими болезнями у детей представляет серьезную проблему, поскольку, с одной стороны, затрудняет лекарственную терапию, а с другой, — может привести к развитию гастроэнтерологических осложнений, усугубляющих течение и прогноз основного заболевания. Особую актуальность данная проблема приобретает применительно к ревматическим болезням (РБ), в частности ювенильным артритам (ЮА), ввиду их распространенности и хронического течения, требующего непрерывной многомесячной и даже многолетней медикаментозной терапии потенциально агрессивными в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препаратами. Патологии слизистой оболочки (СО) верхних отделов ЖКТ при РБ у взрослых уделяется много внимания в контексте изучения НПВП-индуцированных гастропатий.

Общепринятым термином «НПВП-индуцированные гастропатии», или «НПВП-гастропатии», пришедшим в 90-х годах XX века из зарубежной литературы одновременно с разработкой учения о селективных ингибиторах циклооксигеназы (ЦОГ), обозначают развитие изменений преимущественно в виде эрозий и язв слизистой верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Однако до настоящего времени нет полной ясности, в какой мере развитие гастродуоденальной патологии обусловлено приемом именно НПВП, а в какой — другими внешними и внутренними факторами.

Поражение ЖКТ, возникающее у детей на фоне приема НПВП, имеет ряд особенностей, отличающих его от подобной патологии у взрослых пациентов. Это связано с некоторыми отличиями строения и физиологии СО ЖКТ у детей, ее более высоким регенераторным потенциалом и устойчивостью к действию повреждающих факторов. Кроме того,

у детей исходно (до начала приема НПВП) редко наблюдаются выраженные воспалительные изменения СО желудка, типичные для взрослых и являющиеся, по-видимому, фоном для развития эрозивных и язвенных изменений. Собственно эрозивные и язвенные изменения СО у детей, получающих НПВП, возникают достаточно редко и локализируются преимущественно в начальном отделе двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Патология желудка и ДПК преобладает в структуре гастроэнтерологических заболеваний как у взрослых, так и у детей, составляя 60-80% [7, 28]. Педиатрами установлен факт повышенной распространенности заболеваний органов пищеварения у детей в возрасте 5-6 и 9-12 лет, то есть в периоды наиболее интенсивных морфофункциональных изменений в детском организме. До 30% выявленных в эти периоды изменений ЖКТ представляют собой функциональные нарушения, которые могут исчезать без лечения, однако значительная часть их прогрессирует и переходит в хронические болезни под действием различных факторов внешней среды [4]. У детей всех возрастных групп воспалительные изменения в антральном отделе желудка встречаются чаще и степень выраженности патологического процесса там значительно выше, чем в других отделах. Сравнительная оценка морфологии СО в различные возрастные периоды показала нарастание частоты более тяжелых патологических изменений к подростковому возрасту, с преобладающей локализацией в области угла желудка. В этом возрасте также чаще обнаруживают атрофический гастрит, эрозивные поражения желудка и кишечную метаплазию, практически не наблюдаемую у дошкольников [7, 9, 18, 27].

В ЖКТ существует достаточно совершенная система гормональной регуляции, управляющая процессами пролиферации, биосинтеза, секреции, пищеварения и всасывания. Нарушения в работе системы регуляции лежат в основе патогенеза многих заболеваний ЖКТ, в частности его верхних отделов, в том числе являясь следствием системных патологических процессов в организме. В зави-

симости от характера этиологических факторов и фоновых системных заболеваний, повреждения верхних отделов ЖКТ могут иметь свои особенности.

Имеется много экзогенных (алкоголь, курение, прием лекарственных средств, бактериальные агенты) и эндогенных причин, которые могут вызывать развитие поражений СО ЖКТ. Вероятность возникновения последних нарастает с увеличением количества факторов риска, длительности, интенсивности их действия. Эндогенные этиологические факторы влияют на СО желудка и ДПК через нервно-рефлекторные, гуморальные и токсические воздействия, которые имеют место при нарушениях центральной нервной системы и ее вегетативных отделов (посттравматическая энцефалопатия, невроз), патологии эндокринных желез (сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга), болезнях обмена веществ (ожирение, гиповитаминозы), сердечной и дыхательной недостаточности, заболеваниях почек.

СО верхних отделов ЖКТ функционирует в условиях взаимодействия факторов защиты (секреция слизи и бикарбонатов, сурфактантподобные вещества, адекватный кровоток, простагландины, регенерация эпителия) и агрессии, которые подразделяются на эндогенные (соляная кислота, желчь, пепсин), экзогенные (в том числе НПВП) и инфекционные (*Helicobacter pylori*).

Большое разнообразие различных повреждающих и агрессивных факторов встречаются на своем пути целый ряд механизмов защиты со стороны СО желудка и ДПК. Восстановление равновесия между факторами агрессии и защиты важно учитывать в терапии соматической патологии, так как от этого зависит успешное лечение основного заболевания.

Основные изменения при большинстве поражений желудка возникают в СО, выполняющей барьерную функцию и наиболее подверженной воздействию неблагоприятных факторов. Нормальное функционирование СО находится в прямой зависимости от состояния слизисто-бикарбонатного барьера, который объединяет в единое целое систему защитных механизмов (поверхностный эпителий, микроциркуляторное русло и полноценную регенерацию слизистой) [2, 27].

Слизь, которая секретируется поверхностным эпителием, обладает свойствами геля. Этот слой геля является гидрофобным из-за наличия поверхностно активных фосфолипидов (многие повреждающие агенты водорастворимы). Различные ульцерогены могут разрушать гидрофобный слой и проникать к эпителию. Резистентность СО усиливается, когда этот слой восстанавливается с помощью простагландинов (ПГ) или после введения фосфолипидов [43]. Между резистентностью СО желудка и ДПК имеется тесная взаимосвязь, нарушение которой способствует снижению функций защитного барьера. В слизь из поверхностного эпителия постоянно

секретируются бикарбонат-ионы ( $\text{HCO}_3^-$ ). Ведущая роль в процессе поступления бикарбонат ионов в эпителиоциты через базальную мембрану из крови принадлежит ПГ [2, 20].

ПГ оказывают разностороннее действие на функции желудка и его структуру. Но все эти действия нужно рассматривать в целом, так как они отражают процессы саморегулирования в желудке. Не последнее место занимает оксид азота, подавление продукции которого может привести к нарушению кровообращения в СО ЖКТ, прилипанию лейкоцитов к сосудистому эндотелию и, как следствие, — развитие эрозивных и язвенных изменений [10, 20]. Впервые патологическое действие ацетилсалициловой кислоты на СО желудка было обнаружено С. Binz в 1891 г., а в 1938 г. А. Douthwaite и S. Lintott при эндоскопическом исследовании желудка выявили развитие геморрагий, эрозий и язв в ответ на прием аспирина [20].

НПВП оказывают свое патологическое действие на ЖКТ, влияя на все механизмы защиты СО. При этом проявляются как локальные, так и системные эффекты противовоспалительных препаратов [34, 51, 52]. В настоящее время выделяют три возможных пути повреждающих влияний НПВП на слизистую ЖКТ: 1) возможное угнетающее влияние этих средств на регенераторную функцию, в результате чего подавляется рост скорости обновления клеток в СО антрального отдела; 2) изменение под их влиянием баланса между факторами защиты и агрессии в пользу последних; 3) ингибирование функции тромбоцитов и тромбоцитзависимых путей формирования кровяного сгустка. Большинство НПВП являются слабыми органическими кислотами и поэтому способны вызывать локальные повреждения СО ЖКТ, причем эта способность зависит от их растворимости и константы ионизации [45]. Однако основную роль в повреждающем действии НПВП отводят ингибиции синтеза ЦОГ — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником ПГ [41].

Кроме перечисленных механизмов, в последние годы обсуждается вопрос возможного переключения метаболизма арахидоновой кислоты с простагландинового пути на липоксигеназный, вследствие чего происходит синтез лейкотриенов В<sub>4</sub>, оказывающих токсическое влияние на ЖКТ и индуцирующих развитие местного воспаления за счет усиления адгезии нейтрофилов к эндотелию (лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие) [32]. Лейкотриенам В<sub>4</sub> отводят основную роль в лейкоцитарно-эндотелиальном взаимодействии и последующем формировании эрозивного и язвенного процессов. В эксперименте было показано, что лекарственно обусловленная нейтропения (антитела к нейтрофилам, метотрексат) предотвращает у животных повреждение эндотелия сосудов и формирование геморрагических эрозий и язв желудка,

часто образующихся у крыс контрольной группы уже через 15 мин. после введения НПВП [10, 32].

При НПВП-индуцированном поражении в патологический процесс могут вовлекаться все отделы ЖКТ, но чаще, как отмечалось выше, наблюдается повреждение СО верхних отделов ЖКТ. Визуальное выявление данной патологии стало возможно благодаря эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС). Ценность и значение ЭГДС заключается в том, что наряду с детальным осмотром предоставляется возможность прицельной биопсии и морфологического изучения визуально выявленных патологических изменений. Эндоскопическое исследование имеет существенное значение в совершенствовании системы раннего выявления и адекватного лечения детей с различной патологией верхних отделов ЖКТ [16].

Распространено мнение, что частота НПВП-индуцированных гастропатий у детей значительно ниже, чем у взрослых вследствие отсутствия многих факторов риска. Только по мере усовершенствования техники и методик эндоскопического исследования было установлено, что эрозии и язвы на фоне приема НПВП выявляются у детей практически с той же частотой, что и у взрослых, но в силу физиологических особенностей, а также отсутствия значительной части свойственных взрослым факторов риска, реже приводят к драматическим последствиям. Тем большую актуальность проблема НПВП-гастропатий и вообще проблема гастроуденальной патологии у детей с РБ приобретает в связи с отчетливой тенденцией к росту числа эрозивных поражений СО в общей детской популяции и нарастанием удельного веса распространенности гастрита с поражением антрального отдела, тела и фундального отдела желудка [25].

Углубленному изучению состоянию ЖКТ у детей с РБ, принимающих НПВП, посвящено очень мало работ как в нашей стране, так и за рубежом. При этом большинство исследований проведено на малочисленных группах пациентов. Следует отметить исследования, выполненные по этой проблеме при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА), системных болезнях соединительной ткани (системной красной волчанке, системной склеродермии, дерматомиозите), бронхолегочных заболеваниях [1, 8, 9, 11, 19, 31].

Как указывалось выше, наиболее уязвимую группу для развития эрозивных и язвенных изменений верхних отделов ЖКТ представляют дети с ЮА, в первую очередь, из-за вынужденной необходимости принимать НПВП длительно, нередко в течение многих месяцев и лет.

Данные о частоте эрозивных и язвенных изменений верхних отделов ЖКТ у детей, полученные в единичных исследованиях, сходны и составляют от 15-25% [1, 8, 9, 22, 23] до 29% [38]. А. Е. Mulberg с соавт. обнаружили гастропатии у 13 из 17 детей с

ЮРА, прошедших обследование по поводу болей в животе, мелены или железодефицитной анемии. Некоторые авторы [44, 47] отмечают свойственную детскому возрасту очень низкую встречаемость повреждений гастроуденальной зоны на фоне приема НПВП. Однако сами авторы объясняли это или использованием для исследования верхних отделов ЖКТ значительно менее чувствительного в сравнении с ЭГДС рентгенологического метода, или малым количеством пациентов, затрудняющим статистический анализ данных. Большинство проведенных исследований показывает, что частота выявления эрозий и язв при ЮА превышает частоту данной патологии в общей детской популяции, которая составляет 5-7% [7, 38]. Необходимо также отметить, что в большем проценте регистрируются поверхностные изменения СО желудка и ДПК от 49% [23] до 68,6% [1]. В структуре гастроуденальной патологии значительно преобладают повреждения луковицы ДПК по сравнению с такими же изменениями в желудке: 16,1% и 4,8% соответственно [22, 23], 42% и 29% соответственно [38]. При этом чаще встречаются единичные эрозии в отличие от взрослых пациентов, у которых преобладают множественные эрозии и язвы.

Опыт детского отделения Института ревматологии РАМН, отраженный в серии публикаций [22, 23, 24], показал некоторое снижение частоты эрозий и язв за последние годы. Если в 1998 г. этот показатель составил 22,8%, то в 2002г. - 21,2%. Объяснений этому может быть несколько. Во-первых, увеличилось количество пациентов, прошедших ЭГДС, так как значительно расширились показания к проведению эндоскопического обследования (в исследованиях было достоверно установлено, что даже серьезные поражения верхних отделов ЖКТ могут протекать бессимптомно); во-вторых, изменился спектр НПВП за счет появления новых лекарственных средств, обладающих более щадящим действием на СО желудка и ДПК. Проведенная ранее в нашей клинике работа по изучению влияния пола пациентов на частоту НПВП-гастропатий у детей выявила среди них несколько больший удельный вес мальчиков - 26,2%, по сравнению с девочками - 17,8% [23].

Абсолютно не изученным является вопрос, имеет ли значение для детского контингента влияние такого фактора, как возраст, хотя клинический опыт свидетельствует об увеличении числа пациентов с язвенной болезнью к подростковому периоду.

Асимптоматическое течение НПВП-гастропатий у большинства больных представляет опасность и грозит серьезными осложнениями. Практически все исследования, как у взрослых, так и детей, показали, что развитие диспепсии плохо коррелирует с истинной тяжестью поражения СО ЖКТ, выявляемого с помощью ЭГДС. По данным разных авторов 27,9-29,7% пациентов с РБ детского возраста актив-

но предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области и другие диспепсические явления [1, 23, 38]. Понятие диспепсии включает в себя: тошноту, рвоту, диарею, запоры, изжогу, тяжесть и боли в эпигастральной области. 16% детей не испытывают каких-либо неприятных ощущений со стороны ЖКТ, из них у 14,3% выявляются эрозии и язвы [22, 23]. При этом отмечено, что у детей с выраженными эрозивными и язвенными изменениями, так же, как и у пациентов без таковых, с равной частотой определяется асимптоматическое течение патологии ЖКТ, а активные жалобы даже чаще предъявляют дети с поверхностным гастродуоденитом. F.C. Keenan с соавт., напротив, отметили, что у всех 5 пациентов, развивших НПВП-гастропатии, симптоматика была достаточно выражена клинически, хотя нельзя не обратить внимание на малочисленность наблюдаемой авторами группы [47].

Многие авторы отмечают, что частота гастропатий достоверно выше у больных, которые только начали прием НПВП (в течение первого месяца) и снижается при более длительном применении препаратов. Вместе с тем есть и противоположные данные о том, что продолжение приема НПВП не сопровождается снижением величины относительного риска развития существенных гастроэнтерологических осложнений [14, 53]. Только в одной работе [23] был проведен анализ влияния длительности приема НПВП у детей, не установивший достоверных ассоциаций, но выявивший тенденцию к относительно более частому развитию эрозий и язв СО в течение первых 3-х месяцев приема НПВП. Высокий риск развития НПВП-индуцированного поражения ЖКТ в течение первого месяца связывают с еще недостаточно изученным процессом так называемой адаптации (увеличение резистентности) слизистой желудка к НПВП при их длительном приеме [33, 55]. Общеизвестно, что СО желудка обладает способностью к репарации, особенно это свойственно детскому возрасту благодаря интенсивному клеточному обмену и большей устойчивости к токсическим факторам по сравнению со взрослыми. Некоторые исследователи объясняют этот механизм возможным увеличением скорости выработки слизи и появлением популяции молодых эпителиальных клеток [39].

Необходимо подчеркнуть еще один важный аспект, касающийся влияния сочетанного приема НПВП и глюкокортикоидов (ГК) на риск развития ЖКТ. В лечении тяжелых системных и полиартикулярных форм ЮРА и РА у взрослых широко используют ГК, которые дают мощный и быстрый противовоспалительный эффект. Многие авторы, изучавшие данную проблему, сходятся во мнении, что такая комбинация значительно повышает риск развития поражения ЖКТ [5, 6, 12, 21, 35, 42, 46, 54]. Однако, вопреки сложившемуся мнению, результаты исследований, проведенных рядом дру-

гих ученых, убедительно продемонстрировали, что прием ГК не только не повышает, но, напротив, даже снижает риск развития НПВП-индуцированных гастропатий [13, 14, 15]. В группе больных, принимавших только НПВП, частота гастропатий составила 38,2%; у больных, получавших НПВП и ГК-32,4%, а в группе больных, принимавших только ГК,-12,5%.

Исследования этого вопроса у детей единичные, а полученные результаты, так же, как у взрослых, противоречивы. Так, Н.Ю. Али и А.А. Избуш в своих диссертационных работах не исключают, что сочетанная терапия НПВП и ГК способствует возникновению и усугублению деструктивных процессов в верхних отделах ЖКТ. Существует и противоположная точка зрения, утверждающая, что частота повреждения СО желудка и ДПК под воздействием комбинации ГК и НПВП у детей не превышает таковую при приеме только НПВП [22, 38].

Относительно воздействия базисных противовоспалительных препаратов можно отметить, что по мнению большинства исследователей их прием не влияет на частоту развития гастропатий как у взрослых, так и у детей, хотя работ, анализирующих воздействие данного фактора, очень мало [15, 22].

В настоящее время одним из важных вопросов в изучении патологии верхних отделов ЖКТ является инфекция *Helicobacter pylori*. Пока еще не сформулировано однозначного ответа на вопрос о степени участия этой инфекции в патогенезе эрозий и язв СО гастродуоденальной зоны, связанных с приемом НПВП. Причем именно в детском возрасте изучение роли *H.pylori* в развитии НПВП-гастропатий представляется наиболее перспективным. У детей инфицированность *H.pylori* ниже, чем у взрослых, а также существует определенная корреляция между процентом инфицированности и возрастом ребенка: у новорожденных *H.pylori* инфекция обнаруживается в 5,4%, среди 5-6 летних - в 40-45%, а к 13-15 годам инфицированность достигает 58-72% [30]. Среди пациентов детских гастроэнтерологических стационаров процент инфицированных *H.pylori* существенно выше. Инвазия СО желудка *H.pylori* при эрозивном гастрите у детей отмечается в 88-98% случаев, при хроническом гастрите без эрозивных изменений - в 65-80%, при обострении язвенной болезни ДПК - 88-100% случаев [1, 17, 26, 29]. В литературе мы встретили только единичные работы, посвященные изучению влияния *H.pylori* на развитие эрозивных и язвенных изменений на фоне приема НПВП у детей с РБ, а также зависимости частоты инфицированности от формы и тяжести течения основного патологического процесса. По данным И.Е. Шахбазян с соавт., хеликобактерная инфекция была выявлена у детей с ЮРА в 86,7% в СО желудка и участках её метаплазии в ДПК, а также у всех детей с ЮРА с эрозиями и язвами гастродуоденальной зоны. Исследования,

проведенные этими учеными, выявили обратно пропорциональную зависимость степени активности ЮРА и частоты микробной колонизации: чем выше была активность ревматоидного воспаления, тем ниже уровень микробной колонизации.

На первый взгляд, и инфекция *H. pylori*, и НПВП влияют неблагоприятно на СО и теоретически это дает основание ожидать потенцирования отрицательного эффекта при одновременном действии обоих факторов. Однако высказывается предположение о парадоксальном влиянии *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии, заключающееся в том, что хроническая инфекция *H. pylori*, индуцируя местное воспаление, способствует повышению выработки «цитопротективных» ПГ, что должно уменьшить негативное влияние НПВП на СО ЖКТ [48, 50].

Важно указать на морфологические изменения хронического гастрита при приеме НПВП – это фовеолярная гиперплазия, отек и пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне весьма умеренного воспаления или без такового. Фовеолярная гиперплазия – это экспансия слизистых клеток [3]. При этом отмечается гиперплазия только поверхностного эпителия, в отличие от хеликобактерного гастрита, при котором развивается гиперплазия не только поверхностного, но и ямочного эпителия. Однако чувствительность и специфичность этого признака составляют 34% и 82% соответственно. Для второго признака (пролиферация гладкомышечных клеток в собс-

твенной пластинке) эти показатели также невелики – 47% и 88% соответственно [40]. Таким образом, морфологическое исследование может подтвердить клинический диагноз, но на основании только морфологической картины говорить о НПВП-гастропатии можно лишь предположительно [3]. Принято считать, что у всех больных, принимающих НПВП, развиваются повреждения желудка, однако исследования показали, что наблюдающаяся у этих больных лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация связана с наличием *H. pylori* [36]. В ряде работ было показано отсутствие усиленной пролиферации эпителия при употреблении НПВП (S.M. Sant и соавт, 1995), что может быть, вероятно, следствием инфицированности *H. pylori*. И инфекция *H. pylori*, и НПВП ведут к усилению клеточного обновления, однако их совместное действие не только не потенцируется, но дает прямо противоположный эффект (*H. pylori* – потенциальный стимулятор пролиферации, а НПВП оказывает выраженное влияние на апоптоз) [48].

Подводя итог всему вышесказанному, следует заключить, что патология СО ЖКТ у детей с ЮА является сложной многогранной проблемой, актуальность которой не вызывает сомнений. В первую очередь, требуют уточнения патогенетические механизмы развития гастродуоденальной патологии, выявление факторов риска и вычленение из многочисленных звеньев патогенеза вклада лекарственно индуцированного поражения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Али Н.Ю. Состояние верхнего отдела пищеварительного тракта и поджелудочной железы у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Дисс. к. м. н., М., 1991.
2. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998.
4. Баранов А.А., Климанская Е.В. Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии. Педиатрия, 1995, 5, 48-51
5. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. Изд. МИА, М., 2001.
6. Гринько А.В., Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт. Русс. мед. жур., 1998, 6 (13), 829-832
7. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатров. М., 2000, 120.
8. Жолобова Е.С. Нестероидные противовоспалительные препараты и их значение в развитии гастропатий у детей с ювенильными артритами. Вопр. совр. педиатрии, 2006, 5,2, 89-90
9. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Климанская Е.В. с соавт. Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с ювенильными хроническими артритами. Тез. докл. IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002, 156.
10. Ивашкин В.Т. Патогенез гастропатий, обусловленный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Росс. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол, 1994, 1, 11-14.
11. Избуш А.А. Состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с диффузными заболеваниями соединительной ткани. Дисс. к. м. н. М., 1991.
12. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Автореф. дисс. д. м. н. М., 1987.
13. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Насонова В.А. Лекарственные гастропатии в ревматологии: сравнительное изучение риска развития на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов. Росс. ревматол., 1998, 4, 9-13.
14. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространен-

- ность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных НПВП. *Росс. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2000, X, 4, 34-39.
15. Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями. *Тер. архив*, 1999, 2, 26-30.
  16. Климанская Е.В., Щербаков П.Л. Эндоскопия в гастроэнтерологии. В кн.: *Детская гастроэнтерология*. Ред. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. М., 2002, 102-122.
  17. Мазурин А.В., Филин В.А., Цветкова Л.Н. и соавт. Особенности геликобактер-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и современные подходы к её лечению. *Педиатрия*, 1996, 2, 42-45.
  18. Мазурин А.В., Филин В.А., Цветкова Л.Н. Современные представления о патогенезе верхних отделов пищеварительного тракта у детей. *Педиатрия*, 1997, 1, 5-7.
  19. Мусаев С.Н. Состояние органов пищеварения при диффузных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит) у детей. *Дисс. д.м.н. М.*, 1991.
  20. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности лечения. *Consilium medicum*, 2000, 1(5), 207-211
  21. Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Росс. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 1994, 1, 7-10.
  22. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. Опыт использования фамосана (фамотидина) в лечении гастродуоденопатий у больных ювенильными хроническими артритами на фоне длительного приема нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов. *Матер. VIII съезда педиатров России*, М., 1998, 194-195.
  23. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. НПВП-индуцированные гастродуоденопатии у детей с ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. *Научно-практич. ревматол.*, 2000, 1, 42-48.
  24. Никишина И.П. Противовоспалительная терапия ювенильных артритов: рациональная тактика предупреждения НПВП-гастропатий. В кн. «Актуальные проблемы детской кардиоревматологии». *Матер. республ. научно-практич. конфер.* Изд. БГМУ, Уфа, 2001, 12-20.
  25. Новикова А.В. Иммунология слизистой оболочки привратника при острых и хронических заболеваниях. *Автореф. дисс. д.м.н. М.*, 1989.
  26. Новикова А.В., Шершевская А.Я. Некоторые этиопатогенетические особенности хронического гастродуоденита у детей. *Педиатрия*, 1996, 2, 48-51.
  27. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. М., 2000.
  28. Римарчук Г.В., Шиплягина Л.А., Урсова Н.И. Хронический гастрит и гастродуоденит. В кн. *Детская гастроэнтерология*. Ред. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. М., 2002, 209-231.
  29. Теблоева Л.Т., Сашенкова Т.П., Шумейко Н.К. и соавт. Сравнительная клинико-диагностическая оценка гастроэнтерологической патологии за последние 10 лет. *Педиатрия*, 1996, 2, 39-42.
  30. Щербаков П.Л., Филин В.А., Мазурин А.В. и соавт. Актуальные проблемы пилорического геликобактериоза на современном этапе. *Педиатрия*, 1997, 1, 7-12.
  31. Эрдес С.И. Гастродуоденальная патология при бронхиальной астме у детей. *Росс. педиатрич. жур.*, 2001, 5, 15-19.
  32. Asako H., Kubes P., Walles J. Indometacin-induced leukocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxygenase products. *Amer. J. Physiol.*, 1992, 262, 903-908.
  33. Begaud B., Chaslerie A., Came X. Upper gastrointestinal bleeding associated with analgesics and NSAID use: a case-control study. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 1443-1444.
  34. Bjorkman D.J., Kimmey M.B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. *Dig. Dis.*, 1995, 13, 119-129.
  35. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 1265-1271.
  36. Caseli M., LaCarte P., DeCarlo L. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *J. Clin. Pathol.*, 1995, 48, 553-555.
  37. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *European Helicobacter Pylori Study Group. Gut*, 41, 8-13.
  38. Dowd J.E., Cimar R., Fink W.C. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroduodenal injury in children. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 9, 1225-1231.
  39. Eastwood G.L., Animby G.E. Effect of chronic aspirin digestion on epithelial proliferation in rat fundus, antrum, and duodenum. *Gastroenterol.*, 1982, 82, 852-856.
  40. El-Limaity H.M., Genta R.M., Graham D.Y. Histological features do not define NSAID-induced gastritis. *Hum. Pathol.*, 1996, 27, 1348-1354.
  41. Flower R.S., Gryglewski R., Herbaszyska C.K. Effects of antiinflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nature (New Biol.)*, 1972, 238, 104-106.

42. Fries J. Non-steroidal antiinflammatory drug safety: a view from the ARAMIS databank. *Curr. Op. Rheum.*, 1996, 9 (1), 3-7.
43. Goddard Ph. J., Kao Y.C.S., Lichtenberger L.M. Luminal surface hydrophobicity of canine gastric mucosa is depended on a surface mucous gel. *Gastroenterol.*, 1990, 98, 361-370.
44. Hermaszewski R., Hayllar J., Woo P. Gastro-duodenal damage due to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *J. Rheumatol.*, 1993, 32, 69-72.
45. Hollander D. Gastrointestinal complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Amer. J. Med.*, 1994, 6, 274-281.
46. Janssen U., Dijkmens B.A.C., Lamers C.B. A gastroscopic study of predictive of risk factors for non-steroidal antiinflammatory drug-associated ulcer disease in rheumatoid arthritis patients. *Br. J. Rheum.*, 1994, 53, 449-454.
47. Keenan G.F., Giannini E.H., Athreya H.B. Clinically Significant Gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22 (6), 1149-1151.
48. Konturek J.W., Dembinski A., Konturek S.S. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation the continues administration of aspirin to humans. *Gastroenterol.*, 1998, 114, 245-255.
49. Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 5-18.
50. McCarthy C., McDermont M., Hourihane D. Chemical gastritis induced by naproxen in the absence of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Pathol.*, 1995, 48, 61-63.
51. Scheiman J.M. NSAIDs, gastrointestinal injury and cytoprotection. *Clin. N. Amer.*, 1996, 25, 279-298.
52. Schoen R.T., Ventor R.S. Mechanism nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric damage. *Amer. J. Med.*, 1989, 86, 449-458.
53. Silverstain F.E., Graham D.Y., Senior S.R. Misoprostol reduced serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 241-249.
54. Singh G., Rosen D. NSAID induced gastrointestinal complication: the ARAMIS perspective. *S. Rheum.*, 1998, 25, 8-16.
55. Soll A.H., Weinstein H.M., Kurata J., McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, 317-319.

Поступила 22.10.06