

На правах рукописи

НУРИК Вера Исааковна

**РОЛЬ РАДИОНУКЛИДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ.**

14.00.35 – Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

1. Доктор медицинских наук, профессор Александр Юрьевич Разумовский

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Азам Таирович Пулатов

Доктор медицинских наук, профессор Игорь Витальевич Поддубный.

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «10» сентября 2007 года на заседании диссертационного Совета К 208.072.02 при Российском государственном медицинском университете МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета (117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1).

Автореферат разослан «2 » июля 2007 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Л. В. Сапелкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа заболеваний пищевода у детей как врожденного, так и приобретенного характера, составляя 11 - 13% среди всех заболеваний органов пищеварения [Хавкин А.И., 2000; Hassall E., 2000; Dutta S., 2004]. В структуре заболеваний пищевода у детей гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) стоит на первом месте [Allal H, 2001; Saleem I., 2004; Rothenberg S.S., 2005]. Интерес к изучению данной патологии в детском возрасте обусловлен не только высокой частотой его встречаемости, но и опасностью развития осложненных форм рефлюкс-эзофагита (РЭ), пептического стеноза пищевода (ПСП) и респираторных осложнений [Батаев С–Х. М., 2002; Robert G., 2003; Steyaert H., 2003; Mattioli G., 2004]. Частота осложненных форм ГЭР за последние годы возросла в три раза и превышает в два раза заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [Баранов А.А., 2002; Гандуров С.Г., 2005; Saleem I. 2004]. Одним из наиболее грозных осложнений ГЭР является Барреттовская метаплазия пищевода (ПБ). Это заболевание до 33% случаев вызывает малигнизацию пищевода в отдаленные сроки [Приворотский В.Ф., 1999., De la Pava S., Pickren J.W., 1964., De Meester T.R., Johansson K.E., 1988., Gelfand M.D., 1983., Haggitt R.C., 1994]. В хирургии детского возраста эта проблема серьезно стала обсуждаться сравнительно недавно, поэтому существует целый ряд спорных вопросов, требующих специального анализа. В 53 - 70% случаев при ГЭР диагностируется сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [Баранов А.А., 2002; Fuchs K.H., 2003; Robert G., 2003; Andujar J.J., 2004]. Также увеличилось количество больных с респираторными осложнениями ГЭР [Hinder R.A., 2000; Fuchs K.H., 2003; Celik A., 2006]. Диагностике ГЭР посвящено большое количество публикаций. Однако, количество работ посвященным диагностической ценности

радионуклидного исследования (РНИ) в диагностике ГЭР и его осложнений ограничено [Andres J.M., 1988; Berger D., 1985; Fisher R.S., 1976]. Это связано не только с отсутствием специального оборудования для выполнения РНИ, но и отсутствием четких, общепринятых критериев оценки полученных результатов и противоречивых интерпретаций. Тем не менее, РНИ по мнению многих исследователей, является незаменимым методом для оценки эвакуаторной функции ЖКТ, детектором синдрома микроаспирации при ГЭР. [Fawcett H.D., 1988; Neyman S., Eicher P.S., Alavi A. 1995]. Недостаточно исследована диагностическая ценность РНИ в диагностике Пищевода Барретта.

Таким образом, актуальность научно-исследовательских работ, проводимых в этом направлении, не вызывает сомнений.

Цель исследования: определение роли радионуклидного исследования в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса и его осложнений у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую ценность РНИ в диагностике ГЭР и нарушении опорожнения желудка, как одного из факторов развития ГЭР.
2. Оценить диагностическую ценность метода РНИ в выявлении синдрома микроаспирации при ГЭР.
3. Определить ценность метода РНИ в диагностике Барреттовской метаплазии пищевода.

Научная новизна исследования. В результате проведенного исследования определена диагностическая ценность РНИ в выявлении ГЭР. Определены причинно следственные механизмы развития осложнений ГЭР с нарушением опорожнения желудка с преобладанием дуодено-гастрального рефлюкса в пищевод. Методом РНИ удалось объективно зафиксировать эпизоды микроаспирации при ГЭР особенно у

детей до 3-х летнего возраста. Проведена сравнительная оценка различных методов исследования в диагностике ПБ. Обозначен оптимальный комплекс диагностических мероприятий для верификации ПБ. Определена роль радионуклидного исследования (РНИ) в диагностике ПБ. Впервые исследованы и определены средние показатели нормы при выполнении внутривенного РНИ. На основании этого выявлены закономерности накопления радиофармпрепарата (РФП) в дистальном отделе пищевода у условно здоровых людей, пациентов с ГЭР как с пищеводом Барретта, так и без него.

Практическая значимость. Результаты исследований позволили обосновать необходимость включения РНИ в комплекс мероприятий по выявлению ГЭР и его осложнений. Указано на неоспоримое превосходство метода РНИ в выявлении нарушения опорожнения гастро-дуоденальной зоны по сравнению с рентгенологическими и УЗИ методами исследования. Доказана ценность метода РНИ в выявлении синдрома микроаспирации, что позволяет объяснить преобладание респираторных симптомов у детей младшей возрастной группы над общеизвестными симптомами ГЭР.

РНИ в диагностике ПБ позволяет выявить группы риска у больных с патологическим ГЭР и обосновать более детальное обследование пациентов, имеющих патологическое накопление РФП в дистальном отделе пищевода. Все это соответствует принципу онкологической настороженности, что, несомненно, имеет отношение к пищеводу Барретта. В результате внедрения в клиническую практику полученных данных удалось предотвратить вероятность возникновения аденокарциномы пищевода у трети пациентов с ПБ. По отношению к оставшейся группе детей выработана выжидательная тактика, которая будет зависеть от динамики гистологической картины.

Внедрение в практику. Результаты исследования и методы диагностики ГЭР и нарушение опорожнения желудка, а так же

выявление синдрома микроаспирации при ГЭР и Барреттовской метаплазии внедрены в практику работы отделения торакальной хирургии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы.

Полученные данные используются в педагогическом процессе при обучении студентов, интернов и ординаторов на кафедре детской хирургии РГМУ.

Апробация работы. Апробация диссертации проведена на научно-практической конференции кафедры хирургических болезней детского возраста с курсом эндоскопической хирургии РГМУ с участием врачей и сотрудников ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова 28.03.2007 г.

Материалы диссертации доложены на детской секции общества оториноларингологов г. Москвы и Московской области 14 декабря 2002 года; на Обществе детских хирургов январь 2005 года; на Российской научно-практической конференции «Опыт лечебной работы и обучения в оториноларингологии» 18-19 ноября 2003 года; на III Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» 26 – 28 октября 2004 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них в центральной печати - 13.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста и состоит из Списка сокращений, Введения, 4 Глав, Заключение, Выводов, Практических рекомендаций и Библиографии, которая включает 40 отечественных и 183 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 9 таблицами.

Работа выполнена на кафедре хирургических заболеваний детского возраста с курсом эндоскопической хирургии (заведующий кафедрой – профессор Гераськин Алексей Вячеславович) Российского государственного медицинского университета (ректор - академик РАМН, профессор Владимир Никитич Ярыгин)

Общая характеристика собственных наблюдений

В основу данной работы положен анализ историй болезни 95 пациентов с ГЭР (общее количество – 112 исследуемых), которые находились на лечении в отделении торакальной хирургии детской городской клинической больницы №13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы (главный врач – Попов В.В.) в период с 1996 по 2006 гг., и 17 волонтеров контрольной группы (табл. 1). Следует отметить, что в группу больных с ГЭР включены только больные, которым были проведены радиоизотопное исследования в указанный период времени.

Таблица 1.

Распределение больных с ГЭР и детей контрольной группы по возрасту.

Группа	Количество больных			Всего (%)
	До 1 года	1 – 6 лет	7 – 15 лет	
Патологически й ГЭР	3	52	40	95 (84)
Контрольная группа	4	5	8	17 (16)
Всего (%)	7 (6)	57 (51)	48 (43)	112 (100)

В первой части работы анализу подвергнуты 95 детей с ГЭР, и 15 детей контрольной группы, у которых было выполнено изучение моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка.

Во второй части работы, учитывая задачи данной работы, отдельному исследованию посвященному диагностической ценности РНИ в диагностике ПБ подверглось 17 пациентов, у которых на основании морфологического исследования было обнаружено присутствие в дистальном отделе пищевода метаплазированного эпителия. Кроме того, для оценки эффективности сравнения результатов РНИ в диагностике

ПБ, в работе проведен анализ историй болезни еще 17 детей с ГЭР и 17 волонтеров. Таким образом, во второй части работы отдельному анализу подвергнуто 34 пациента с ГЭР и 17 условно здоровых детей контрольной группы (общее количество исследуемых 51).

Для удобства интерпретации полученных данных и их сравнения исследуемые были подразделены на группы.

В 1-ю группу (контрольную) вошло 17 волонтеров. Всем исследуемым этой группы было выполнено только РНИ. Биопсию эпителия пищевода в этой группе не выполняли.

Во 2-ю группу (исследуемую) вошло 17 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом - Патологический ГЭР. Всем детям этой группы была выполнена биопсия эпителия дистального отдела пищевода. При гистологическом исследовании биоптатов у всех 17 пациентов был обнаружен атипичный для пищевода эпителий (ПБ).

В 3-ю группу (исследуемую) вошло 17 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом ГЭР. Всем детям этой группы была выполнена биопсия эпителия дистального отдела пищевода. Морфологическое исследование биоптатов не выявило признаков метаплазии.

Методы исследования

При ГЭР критериями оценки служили анамнестические данные и клинические проявления ГЭР - частая рвота и срыгивания, дисфагия, дефицит массы тела и отставание в физическом развитии, анемия, эпигастральная и загрудинная боль, изжога, отрыжка, аспирационная пневмония, апноэ, стридорозное дыхание. Все дети осматривались педиатром и невропатологом.

Рентгенологическое исследование выполнено неоднократно всем детям на этапах лечения. Использовали рентгеновские аппараты с телевизионной системой и электронно-оптическим преобразователем. Соблюдали классические принципы исследования пищевода: обзорная рентгеноскопия грудной клетки и брюшной полости, рентгеноскопия

желудка после заполнения бариевой взвесью с целью выявления заброса бария из желудка в пищевод и выявления анатомического порока (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, параэзофагеальная грыжа, пептическая стриктура пищевода, обструкция привратника и др.).

При обзорной рентгеноскопии оценивали состояние органов грудной полости, диафрагмы, степень ее участия в акте дыхания, расположение, формы и размеры газового пузыря. Затем производили полипозиционную рентгеноскопию пищевода с контрастным веществом в вертикальном положении. Основным рентгенологическим признаком наличия ГЭР считали заброс бария из желудка в пищевод. Для оценки опорожнения желудка, выполняли отсроченные рентгеновские снимки брюшной полости. При рентгенконтрастном исследовании после колоэзофагопластики процедура включала в себя оценку скорости эвакуации контрастного вещества через трансплантат, диагностику возможных сужений.

Гастроэзофагеальную сцинтиграфию выполнено у 95 детей с использованием гамма-камеры KAJD (фирма "СЕРЛ", Голландия). Нормой эвакуации из желудка считали эвакуацию РФП 40% и выше на 90-й минуте исследования. **Внутривенное радионуклидное** исследование с Tc-99m (Элюат) (51 исследуемых). Одному пациенту исследование было выполнено 3 раза с интервалом в 1 год и одному пациенту - дважды с этим же интервалом. Показатели накопления РФП в дистальном отделе пищевода сравнивали в процентном соотношении с показателями накопления РФП в кардиальном отделе желудка. **Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС)** выполнена на этапах лечения неоднократно всем детям.

24-часовой рН-мониторинг пищевода (выполнено 154 исследований у 69 детей) выполняли по общепринятой методике: рН-электрод устанавливали на 2 - 3 см. выше нижнего пищеводного сфинктера и производили запись рН пищевода в течение 24 часов на

переносном аппарате для регистрации и хранения данных - MicroDigitrapper (Synectics Medical, Stockholm, модель 91-0011). При проведении исследования мы придерживаемся основных принципов протокола 24-часового рН-мониторинга пищевода у детей, разработанная Европейским Обществом Детской Гастроэнтерологии и Питания (ESPGAN). 24-часовая манометрия пищевода (выполнено 70 больным). Манометрию пищевода выполняли аппаратом "MicroDigitrapper". **Биопсия слизистой оболочки пищевода** (выполнено 164 исследования 94 пациентам). У детей с пищеводом Барретта биопсию выполняли на этапах лечения несколько раз. Биоптаты для морфологического исследования брали во время ФЭГДС. Морфологическое исследование биоптатов (выполнено 164 исследования 94 пациентам).

Статистическая обработка материала исследований. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с определением средней величины (M) и средней ошибки (m) с оценкой критерия достоверности (p) по Стьюденту при парных сравнениях. Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ «Stat Graf» на персональном компьютере.

Результаты исследования и их обсуждение

Информативность гастроэзофагеальной сцинтиграфии в регистрации рефлюкса составила 91,5% (87 и 95 больных). В наших наблюдениях у большинства больных во время исследования были зарегистрированы эпизоды повышения активности излучения в проекции пищевода, которые являлись маркерами рефлюкса. Такое повышение активности излучения связано с обратным поступлением содержимого желудка в пищевод, который содержит РФП.

Достоверность гастроэзофагеальной сцинтиграфии в диагностике ГЭР превышает 91,5%, а короткое время (30 минут) и условия проведения

исследования (после приема пищи) не позволяют провести дифференциальную диагностику между физиологическим и патологическим рефлюксами. Аспирационный синдром является основной причиной респираторных осложнений у больных с ГЭР. Диагностика микроаспирации у таких больных представляет довольно сложную проблему. Наиболее демонстративным методом в ее диагностике является гастрозофагеальная сцинтиграфия. В наших наблюдениях у 6 больных была диагностирована микроаспирация методом гастрозофагеальной сцинтиграфии, что составило 21% (6 из 28 детей).

В общей сложности респираторные проявления ГЭР выявлены у 38 (40%) больных, в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Респираторные нарушения в основном сочетались с другими клиническими проявлениями рефлюкса, и только в 18% случаев (7 больных) они явились единственными клиническими проявлениями. В 76% (29 больных) наблюдений респираторные проявления заболевания имели место в возрасте до 3 лет (табл. 2). С возрастом респираторные проявления уходили на второй план, а на первый выступали такие осложнения рефлюкса как стенозы пищевода, анемия, отставание в физическом развитии.

В 76% (29 больных) наблюдений респираторные проявления заболевания имели место в возрасте до 3 лет. С возрастом респираторные проявления уходили на второй план, а на первый выступали такие осложнения рефлюкса как стенозы пищевода, анемия, отставание в физическом развитии.

Таблица 2.

Клинические проявления ГЭР

Клинические проявления	Возраст	
	2 мес. - 3 г.	3 – 15 лет
Аспирационная пневмония	8	4
Бронхит	4	3
Бронхиальная астма	-	3
Ларингит	6	-
Стридорозное дыхание	4	-
Апноэ	6	-
Упорная рвота	36	11
Дисфагия	30	22
Гипотрофия	15	5
Анемия	5	4
Эпигастральная боль	-	35
Загрудинная боль	-	22
Изжога	-	25

Доказательством причинно-следственной связи ГЭР у детей с респираторными нарушениями послужили как данные РНИ, так и результаты эндоскопии, манометрии и pH-метрии пищевода.

При эндоскопическом исследовании 38 пациентов с респираторными проявлениями ГЭР наиболее часто отмечались явления эрозивно-язвенного эзофагита, причем наиболее тяжелый воспалительный процесс отмечался в дистальном отделе пищевода (таб. 3).

Таблица 3.

Воспалительные изменения пищевода у детей с респираторными нарушениями.

Рефлюкс-эзофагит	Количество (%)
Катаральный	2 (3,5)
Фибринозно-эрозивный	8 (34,5)
Эрозивно-язвенный	15 (39,6)
ПСП	13 (22,4)
Всего (%)	38 (100)

Оказалось, что более глубокое поражение слизистой пищевода чаще сочетается с респираторными нарушениями. Из 38 пациентов у 15 (39%) отмечается эрозивно-язвенный процесс в дистальном отделе пищевода или ПСП. РЭ является лишь одним из звеньев в порочном круге. При воспалительном процессе в дистальном отделе пищевода повреждаются нервные окончания блуждающих нервов, что приводит к нарушению моторики как пищевода, так и желудка, что в свою очередь ведет к усилению ГЭР и прогрессированию воспалительного процесса в легких. При выполнении эзофагеальной манометрии в этой группе больных были выявлены количественные и качественные нарушения кинематики пищевода. Было обнаружено уменьшение длины (менее 2 см) и давления (2,2 до 5,6 мм. рт. ст.) НПС, что свидетельствовало о его механической несостоятельности.

Воспалительные изменения в пищеводе вызывали нарушения его кинематики, о чем свидетельствовали следующие результаты манометрии. Резко возросло число неэффективных перистальтических сокращений; процент одновременных перистальтических сокращений увеличился в 1,8 раза, а процент изолированных сокращений пищевода в 3,2 раза. Но самое главное, у детей с респираторными нарушениями появились антиперистальтические сокращения пищевода. Наличие этих сокращений свидетельствует о глубоких, порой необратимых нарушениях кинематики пищевода. Амплитуда сокращений с давлением выше 25 мм рт. ст. уменьшилась в 1,6 раз.

Данные суточного рН-мониторирования в группе детей с респираторными нарушениями также свидетельствовали о нарушении перистальтики пищевода, т.е. механизмов очищения пищевода от рефлюксного материала. В таблице 4 для наибольшей наглядности представлены данные суточного рН-мониторинга пищевода у детей с кислым характером рефлюкса. Обращает внимание резкое увеличение

количество кислых рефлюксов продолжительностью более 5 минут, индекс-рефлюкса и показателя DeMeester. Это свидетельствует о том, что в несколько раз увеличилось соприкосновение слизистой пищевода с желудочным содержимым, что вместе с неэффективными механизмами очищения приводит к развитию воспалительного процесса.

Таблица 4.

Данные 24-часового рН-мониторинга пищевода у детей с респираторными нарушениями и кислым характером рефлюкса (n=42).

Показатель Рн-метрии	рН < 4	РН > 7
Количество эпизодов рефлюкса	68,4 ± 33,1	37,2 ± 24,2
Продолжительность длительного эпизода рефлюкса, мин	47,6 ± 18,7	18,7 ± 7,3
Количество эпизодов рефлюкса > 5 мин.	12,6 ± 6,3	4,2 ± 3,7
Индекс рефлюкса, %	29,5 ± 11,2	6,4 ± 5,2
Показатель DeMeester	67,7 ± 31,6	12,7 ± 5,2

В наших наблюдениях мы исследовали 12 детей с пневмонией рефлюксного генеза. В большинстве случаев пневмония при ГЭР носила рецидивирующий характер, 4 из 12 больных перенесли пневмонию более 4 раз, а остальные - более 2 раз. Основной причиной пневмонии у этих детей была аспирация желудочного рефлюксата, что в наших наблюдениях по данным радиоизотопного исследования была подтверждена в 33% (4 больных) случаев

Суточное рН-мониторирование пищевода в этой группе больных является единственным достоверным методом диагностики ГЭР. У 12 больных, в возрасте от 3 мес. до 5 лет, с повторяющейся пневмонией

диагностирован кислый ГЭР, среди которых у 10 больных индекс рефлюкса был более 25%. Также отмечали удлинение средней продолжительности рефлюксов во время сна, по сравнению с группой пациентов без респираторных нарушений, что в свою очередь свидетельствовало о нарушении клиренса пищевода.

Особо тяжелую группу составляли дети со стенозом гортани и ларингитом. Со стенозом гортани мы наблюдали двоих детей, у которых отмечали выраженный рефлюксный ларингит. В обоих случаях ранее были выполнены реконструктивные операции на гортани и трахеостомия. Длительно существующий воспалительный процесс и отек в гортани вследствие ГЭР были основными причинами отказа от декануляции этих детей. Только ликвидация патологического ГЭР после антирефлюксной операции Ниссена позволила купировать воспалительный процесс в гортани, после чего и стало возможна декануляция в обоих случаях.

В группах больных с апноэ (6 детей) и бронхиальной астмой (3 детей) по данным рН-метрии было отмечено отчетливое снижение рН в пищеводе непосредственно перед началом апноэ и бронхоспазма. При этом симптоматический индекс составил $94,3 \pm 5,2$, что в свою очередь свидетельствует о достоверной взаимосвязи рефлюкса с респираторными нарушениями. Хирургическое лечение в этой группе больных было эффективным. У всех детей приступы апноэ и бронхоспазма прекратились после антирефлюксной операции Ниссена.

Нарушение эвакуаторной функции желудка в наших наблюдениях установлено в 76% (72 из 95 больных) случаев. За нормативный показатель принимали эвакуацию из желудка более 40% РФП на 90 минуте исследования, согласно общепринятым нормам. В контрольной группе и 23 больных с ГЭР, показатели эвакуации из желудка варьировали в пределах 40 - 80% и 40 - 65%, средние значения которых составили $65,5\% \pm 9,9$ и 53 ± 10 , соответственно. У больных с ГЭР при нарушении эвакуации из желудка ее показатель варьировал в пределах

13 - 39%, среднее значение которого составило $25,3 \pm 6,4$. Следовательно, можно предположить, что нарушение эвакуации из желудка и дуоденогастральный рефлюкс являются основными звеньями патогенеза ГЭР у детей, которые влияют на характер его развития и тяжесть морфофункциональных нарушений.

С целью оценки эвакуаторной функции желудка ее изучение до и после антирефлюксной операции Ниссена выполнено у 63 больных ГЭР. Учитывая, что количественные нарушения эвакуации из желудка в наших наблюдениях обнаружены в 76% случаев, в период с 1992 по 2001 гг., при оперативном лечении ГЭР, в группе детей с задержкой эвакуации из желудка, фундопликацию по Ниссену дополняли пилоропластикой (табл. 5). Пилоромиотомия по Фреде-Рамштедту выполнена у 25 детей, пилоромиопластика – у 28 детей.

Таблица 5.

Характер выполненных операций у детей с нарушениями эвакуации из желудка.

Пилоропластика	Количество
ФН + пилоромиотомия по Фреде-Рамштедту	25
ФН + пилоромиопластика	28
Всего	53

Пилоромиотомия по Фреде-Рамштедту описана в разных руководствах, в связи с чем, не считаем необходимым описание технических моментов этой операции. Методика пилоромиопластики, по сути, является видоизмененной операций Вебера и используется в нашей клинике с 1996г. Основными этапами пилоромиопластики являются: удаление серозно-мышечного слоя пилорического отдела желудка на 1/2 его поперечника; ушивание краев раны в поперечном направлении. Количество и характер выполненных операций зависел по мере накопления клинического опыта и изучения эвакуаторной функции желудка в разный временной промежуток.

В зависимости от характера выполненной операции больных распределили на три группы. В первую группу были включены больные, кому выполняли фундопликацию по Ниссену + пилоромиотомию по Фреде-Рамштедту (20 больных), во вторую – фундопликацию по Ниссену + пилоромиопластику (24 больных), в третью – фундопликацию по Ниссену (19 больных). Исследование эвакуаторной функции желудка выполняли в пред- и послеоперационном периодах методом радиоизотопной сцинтиграфии.

Анализ гастрозофагеальной сцинтиграфии показал, что во всех трех группах через 1 год после операции отмечается улучшение эвакуации из желудка почти в равной степени, которая соответствует порогу нормальных значений (эвакуация в норме = 40%). Эвакуация из желудка в первой группе соответствовала $56,5\% \pm 4,2$; во второй - $51,8\% \pm 7,1$; в третьей - $49,2\% \pm 5,4$. При этом необходимо отметить, что наиболее высокие цифры отмечены в первой группе.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования следует, что оперативная коррекция ГЭР у детей методом фундопликация по Ниссену приводит к улучшению эвакуаторной функции желудка, вплоть до полной ее нормализации. Следовательно, нарушение эвакуаторной функции желудка при ГЭР у детей носит обратимый характер, который не требует выполнения операций дренирующих желудок.

Таким образом, гастрозофагеальная сцинтиграфия:

1. информативное исследование в диагностике ГЭР, достоверность которой превышает 91%;
2. позволят оценить длительность рефлюкса, однако короткое время (30 минут) и условия проведения исследования (после приема пищи) не дают возможности дифференциальной диагностики между физиологическим и патологическим рефлюксами;

4. основной метод исследования эвакуаторной функции желудка, что в наших наблюдениях подтверждена в 76% случаев у детей с патологическим ГЭР;

5. является ценным и незаменимым методом диагностики дуоденогастрального рефлюкса, достоверность которой достигает 100%;

5. в сочетании с pH-метрий пищевода и желудка позволяет более качественно провести диагностический алгоритм исследования и изучить патофизиологический механизм развития ГЭР у детей.

6. позволяет достоверно детектировать эпизоды микроаспирации при ГЭР. В наших наблюдениях методом гастроэзофагеальной сцинтиграфии удалось зафиксировать эпизоды микроаспирации у 4 детей (33%).

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении этого заболевания, **пищевод Баретта** по-прежнему вызывает большой интерес у исследователей. У детей ПБ встречается значительно реже, чем у взрослых больных. В связи с этим, некоторые вопросы, посвященные этиологии, патогенезу, лечению и прогнозу при ПБ у детей окончательно не определены. Таким образом, при всем многообразии предлагаемых методов исследования и лечения на сегодняшний день не существует общепризнанного подхода в диагностике и лечении ПБ у детей. Между тем, вероятность озлакачествления пищевода у детей с ПБ высока. Так, теоретическое положение [Cheu H.W., Grosfeld J.L., Heifetz S.A. 1992] гласит, что у 33 % детей с клиникой ГЭР в течение последующих 50 лет может развиваться неопластический процесс в пищеводе. Этот факт в настоящее время не вызывает сомнений ни у кого из исследователей, занимающихся указанной проблемой, что само по себе предопределяет актуальность данного исследования.

Морфологическое исследование биоптатов выявило метаплазию эпителия пищевода у 17 из 95 детей с ГЭР, что составило 18 % случаев. Учитывая задачи данного исследования, дальнейшему анализу будут подвергнуты именно эти 17 пациентов, у которых на основании морфологического исследования было обнаружено присутствие в дистальном отделе пищевода метаплазированного эпителия. Кроме того, для сравнения результатов данных РНИ в диагностике ПБ в работе будет проведен сравнительный анализ 17 детей с ГЭР и 17 волонтеров.

Обнаруженный при морфологическом исследовании атипичный для пищевода эпителий был подразделен на 3 типа согласно классификации, предложенной Paull A. [Paull A., Trier J., Dalton M., 1976]: фундальный тип метаплазии (**1-й тип**); кардиальный тип метаплазии (**2-й тип**); специализированный цилиндрический (тонкокишечный) тип метаплазии (**3-й тип**).

Каких-либо специфических клинических симптомов, характерных только для ПБ, не обнаружены. В основном дети предъявляли жалобы, характерные для ГЭР и пептического стеноза пищевода.

При анализе полученных результатов РНИ с использованием РФП Тс-99m (Элюат), а также при сравнении результатов РНИ с заключением морфологического исследования были получены следующие данные.

1-я группа (контрольная). Принимая во внимание факт присутствия у определенного контингента людей эктопии различного эпителия в пищеводе (в том числе и желудочного), которую следует рассматривать как вариант нормы, нами проведено РНИ 17 волонтерам для выявления средних показателей нормы. Это - группа условно здоровых людей, в основном из числа медицинских работников нашего отделения, которые на добровольных началах изъявили желание подвергнуть себя указанному исследованию, исключительно в интересах данной работы. Все исследуемые этой группы не имели в анамнезе клинических симптомов и проявлений гастрита и/или гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни, а также других хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Это было основным условием, которым мы руководствовались для отбора волонтеров в контрольную группу. Возраст исследуемых контрольной группы колебался от 8 до 35 лет (средний возраст составил 22 года). Представителей женского пола - 12, мужского-5. Принимая во внимание отсутствие клинических проявлений ГЭР и другой хронической патологии желудочно-кишечного тракта, а также инвазивность метода фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с биопсией эпителия пищевода, от выполнения этих методов исследования в контрольной группе было решено отказаться. Цель исследования в этой группе - определение диапазона показателей нормы при внутривенном РНИ.

При анализе результатов РНИ в 1-й контрольной группе были получены следующие данные. У 6 (35,4%) исследуемых процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 10 до 15 % по сравнению с накоплением РФП в желудке. У 7 (41,3%) исследуемых процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 16 до 25 % по сравнению с накоплением РФП в желудке. И, наконец, у 4 (23,6%) исследуемых процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 26 до 30% по сравнению с накоплением РФП в желудке. Средний показатель накопления РФП в дистальном отделе пищевода составил 21% по сравнению с накоплением РФП в кардиальном отделе желудка. Вследствие этого, накопление РФП в дистальном отделе пищевода до 30% от накопления РФП в желудке нами принято за нормативный показатель. Таким образом, показатель накопления РФП от 10 до 15% нами расценен как слабое накопление РФП. Показатель от 15 до 25% - как среднее накопление РФП и показатель от 26 до 30 % - как накопление выше среднего или как сомнительный результат (Рис. 9). В последнем случае мы склонны считать, что этот диапазон может быть связан с эктопией

железистого эпителия в пищевод, которая может иметь место у условно здоровых людей. Показатель свыше 30 % рассматривается нами как патологическое увеличение накопления РФП, т.е. в этом случае речь может идти о присутствии в дистальном отделе пищевода метаплазированного железистого эпителия желудка.

2-я группа (исследуемая). Эта группа пациентов состояла из 17 детей в возрасте от 1,5 до 14 лет. Все дети имели патологический ГЭР. При биопсии слизистой оболочки дистального отдела пищевода обнаружена метаплазия эпителия пищевода по желудочному и/или тонкокишечному типу. При сравнении результатов РНИ с данными морфологического заключения во 2-й (исследуемой) группе были получены следующие результаты.

У 3 (17,4%) исследуемых процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 10 до 15% по сравнению с накоплением РФП в желудке. У 5(29%) исследуемых процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 16 до 25 % по сравнению с накоплением РФП в желудке. У 5 (29%) исследуемых процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 26 до 30%, и, наконец, у 4 (23,6%) пациентов показатель накопления РФП был свыше 31 % (в среднем 37%) по сравнению с накоплением РФП в желудке. В таблице 19. приведены сводные данные по всем 17 пациентам с ПБ. Из таблицы видно, что в 59 % случаев дети были старше 10 лет. В 77 % случаев ПБ были подвержены мальчики.

Морфологическое исследование биоптатов выявило, что из 17 детей с ПБ у 8 (47% случаев) обнаружен фундальный тип метаплазии (1-й тип), у 12 детей (70,8% случаев) - кардиальный тип метаплазии (2-й тип) и у 8 детей (47% случаев) - специализированный цилиндрический или тонкокишечного типа метаплазия (3-й тип). Следует отметить, что у 8 детей (47% случаев) отмечалось сочетание нескольких типов метаплазии одновременно. У подавляющего большинства детей

выявлено сочетание 2-го и 3-го типов метаплазии и все три типа метаплазии одновременно у 2 детей (11,8% случаев).

При сравнении показателей РНИ с результатами морфологического заключения получены следующие данные. У 4 (23,6%) пациентов, по данным морфологического исследования, было выявлено присутствие одного из 3 типов метаплазии в сочетании с повышенным накоплением РФП в пищеводе свыше 31 %. У этой группы пациентов результат исследования расценен нами как положительный, в связи с установлением патологического накопления РФП в дистальном отделе пищевода. У одного ребенка этой подгруппы морфологическое исследование показало одновременное сочетание всех трех типов метаплазии. У остальных 3 детей наблюдалось сочетание кардиального и кишечного типов метаплазии одновременно (2-го и 3-го типа).

3-я группа (исследуемая). В эту группу было включено 17 пациентов в возрасте от 4 до 14 лет, находившихся в отделении с диагнозом патологический ГЭР. Всем детям этой группы также был проведен весь комплекс диагностических мероприятий в том же объеме и в то же время, как и пациентам 2-й группы. Однако эта группа отличается от 2-й группы тем, что морфологическое исследование у этих пациентов не обнаружило атипичный для дистального отдела пищевода эпителий. Иными словами, у этих детей с патологическим ГЭР не обнаружено признаков Барреттовской метаплазии.

При сравнении результатов РНИ с данными морфологического заключения в 3-й (исследуемой) группе были получены следующие результаты (Табл. 9). У 4 (23,6%) пациентов процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 10 до 15% по сравнению с накоплением РФП в желудке. У 10 (58%) пациентов процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от 16 до 25 % по сравнению с накоплением РФП в желудке. У 3 (17,4%) пациентов процент накопления РФП в дистальном отделе пищевода варьировал от

26 до 30% (Рис. 11). Ни у одного из пациентов этой группы показатель накопления РФП в дистальном отделе не превышал 30% по сравнению с показателем накопления РФП в желудке. Следует напомнить, что в этой группе морфологическое исследование биоптатов из дистального отдела пищевода не выявило ни одного случая метаплазированного эпителия (ПБ). В таблице приведены сводные данные по всем 17 пациентам.

С помощью эндоскопического исследования нам удалось обнаружить визуальные признаки ПБ лишь у 2 (11,8%) из 17 детей, у которых этот диагноз был подтвержден морфологически. Это - дети после фундопликации, выполненной по поводу патологического ГЭР тяжелой степени тяжести; у одного ребенка через 1 год, у другого - через 6 месяцев после операции. В обоих случаях при контрольной эндоскопии был обнаружен состоятельный антирефлюксный механизм без признаков эзофагита. Из этих участков обоим детям были выполнены повторные биопсии. В одном случае у девочки 5 лет было обнаружено одновременное присутствие в дистальном отделе пищевода всех трех разновидностей метаплазии (фундального, кардиального и тонкокишечного типа), у второго ребенка 13 лет - метаплазия по кардиальному и фундальному типу.

По данным литературы, ПБ у детей с патологическим ГЭР обнаруживается от 2,5 до 13% случаев [Crabb D.W., Berk M.A., Hall T.R. 1985; Cooper J.E., Spitz L., Wilkins B.M. 1987; Dahms B.B., Greco M.A., Strandjord S.E., 1987]. В исследуемой нами группе ПБ был выявлен в 18% случаев. Таким образом, проведенные исследования позволяют нам согласиться с мнением авторов, которые считают, что ПБ встречается значительно чаще, чем это обычно удается обнаружить [Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S. 1985., Hassall E., Weinstein W.M., 1992., Hassall E., 1993]. Результаты исследований Cameron A.J. с соавт. показали, что при аутопсии ПБ обнаруживают в 17 раз чаще, чем он был диагностирован при жизни.

При оценке данных, полученных при гистологическом исследовании с клиническими проявлениями ГЭР, обнаружена определенная закономерность. Специализированный тонкокишечный тип метаплазии (3-й тип) обнаружен в основном у пациентов мужского пола (62,5% случаев), возраст которых превышал 11 лет (75% случаев) (Таб. 8). Эти дети имели клинику патологического ГЭР тяжелой степени и были неоднократно безуспешно оперированы (фундопликация по Ниссену). В группе детей, которые имели 1-й и/или 2-й тип ПБ, клинические проявления ГЭР и его осложнения были менее выражены. Отмечена также определенная закономерность распределения различных типов ПБ на протяжении дистального отдела пищевода. Наиболее проксимальное расположение в пищеводе занимает специализированный цилиндрический тип метаплазии. Дистальное расположение характерно для фундального типа метаплазии, а промежуточное расположение - для кардиального (переходного) типа [Paull A., Trier J., Dalton M. 1976]. По проведенным нами исследованиям подобных заключений сделать не удалось, вероятно, из-за незначительной протяженности участка метаплазии у детей.

Косвенным признаком, позволяющим заподозрить ПБ при эндоскопии, может являться пептическая стриктура. Согласно данным Cooper J.E., с соавт. [Cooper J.E., Spitz L., Wilkins B.M., 1987], пептические стенозы практически во всех случаях сочетались с ПБ. Таким образом, наличие пептических стриктур пищевода является основанием для глубокого и последовательного проведения всего комплекса необходимых диагностических мероприятий для верификации или же исключения ПБ. Однако, отсутствие пептических стриктур пищевода не исключает ПБ. Наши исследования обнаружили сочетание ПБ у детей с пептическими стриктурами в 59% случаев (10 детей), а в остальных 41% случаев (7 детей) пептическая стриктура отсутствовала.

Поскольку эндоскопическое исследование в диагностике ПБ у детей имеет невысокую информативность, метод РНИ представляется нам более информативным. Так, по данным наших исследований только у 2 пациентов (11,8%) из 17 удалось обнаружить отчетливые визуальные признаки, характерные для ПБ. При РНИ же в 29 % случаев было обнаружено значительное (патологическое) накопления РФП, а в 23,6 % случаев результат оказался сомнительным (выше средних цифр нормы). В совокупности, в 52,6% случаев метод РНИ позволил предположить наличие метаплазии по желудочному типу (ПБ). В 7 случаях, когда имело место сочетание тонкокишечного типа метаплазии с фундальным и/или кардиальным типом, либо одновременное сочетание всех разновидностей Барреттовской метаплазии, в 4 случаях результат РНИ выявил патологическое накопление РФП (свыше 31 %), а в остальных 3 случаях был получен сомнительный результат (от 26 до 30 %). Таким образом, отсутствие тропности РФП к тонкокишечному типу метаплазии не следует рассматривать как противопоказание к применению этого метода для обследования пациентов с подозрением на ПБ, поскольку возможно сочетание кардиального типа метаплазии со специализированным тонкокишечным.

Однако по нашим наблюдениям, метод в/в РНИ даже при обнаружении очага накопления РФП, не позволяет судить, о каком именно типе желудочной метаплазии идет речь. Этим методом не удастся достоверно выявить метаплазию по тонкокишечному типу. В случае с метаплазией по желудочному типу, не позволяет дифференцировать кардиальный и фундальный тип метаплазии. Кроме того, метод РНИ не позволяет дифференцировать случаи метаплазии от эктопии эпителия желудка в пищевод. Следует отметить, что по данным литературы, желудочный эпителий нередко обнаруживают в пищеводе здоровых людей. Однако, тот факт, что метаплазия происходит у детей, имеющих патологический ГЭР, а дети с эктопией эпителия желудка в

пищевод могут и не иметь проявлений ГЭР, и может стать тем признаком, который позволит дифференцировать патологическое состояние: – метаплазию эпителия пищевода от варианта нормы – эктопии эпителия желудка в пищевод. В случае если эктопия сопряжена с ГЭР, то это, на наш взгляд, не может принципиально изменить тактику лечения.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволили сделать следующие заключения:

- пищевод Барретта обнаружен у 18% детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом;
- эндоскопическое исследование пищевода лишь в 2-х случаях (11,8% случаев) позволило обнаружить визуальные признаки ПБ у детей;
- контрастная рентгеноскопия не информативна в диагностике ПБ, а позволяет лишь определить осложнения ГЭР, которые могут быть сопряжены с ПБ (пептическая стриктура, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы);
- наиболее достоверным методом диагностики ПБ остается морфологическое исследование биоптатов;
- по данным наших исследований, РНИ занимает второе место по информативности в диагностике ПБ после морфологического исследования, значительно превышая возможности эндоскопического исследования (11,8%) по сравнению с РНИ (52,6%).
- метод в/в РНИ не позволяет дифференцировать случаи метаплазии и эктопии эпителия желудка, и не информативен в отношении метаплазии эпителия по кишечному типу. Однако в сочетании с эндоскопическим и морфологическим методами исследования РНИ позволяет более качественно провести диагностический комплекс мероприятий для верификации ПБ у детей.

Выводы

1. Информативность РНИ в диагностике ГЭР составила 91%, однако короткое время исследования и условия проведения исследования не позволяют дифференцировать эпизоды физиологического и патологического гастро-эзофагеального рефлюкса.

2. РНИ является основным методом исследования нарушение эвакуаторной функции желудка и 12-перстной кишки, что в наших наблюдениях было выявлено у 76% пациентов с патологическим ГЭР. Нарушение эвакуаторной функции желудка при ГЭР у детей носит обратимый характер, который не требует выполнения операций дренирующих желудок.

3. РНИ является незаменимым методом диагностики дуоденогастрального рефлюкса, достоверность которого составила 100% случаев.

4. РНИ позволяет достоверно выявить эпизоды микроаспирации у детей с ГЭР, которые удалось зафиксировать в 33% случаев.

5. По данным наших исследований РНИ в диагностике ПБ занимает второе место по информативности, после морфологического исследования, значительно превышая возможности эндоскопического исследования (52,6% против 11,8%).

6. Метод в/в РНИ не позволяет дифференцировать случаи метаплазии от эктопии эпителия желудка и не информативен в отношении метаплазии эпителия по кишечному типу. Однако в сочетании с эндоскопическим и морфологическим методами исследования РНИ позволяет более качественно провести диагностический комплекс мероприятий для верификации ПБ у детей.

Практические рекомендации

1. РНИ в сочетании с рН-метрий пищевода и желудка позволяет более качественно провести диагностический алгоритм исследования и изучить патофизиологический механизм развития ГЭР у детей.

2. Для выявления дуодено-гастрального рефлюкса, наряду с суточной рН-метрией следует проводить РНИ который позволяет достоверно определить характер рефлюксата (кислый, щелочной либо смешанный).

3. РНИ является основным методом исследования нарушение эвакуаторной функции желудка и 12-перстной кишки.

4. Использование РНИ позволяет достоверно выявить эпизоды микроаспирации у детей с ГЭР и объяснить преобладание респираторных нарушений у детей патологическим ГЭР.

5. Следует помнить, что приблизительно в 18% случаев (по данным наших исследований) патологический гастроэзофагеальный рефлюкс осложняется пищеводом Барретта.

6. Хотя диагностическая ценность в/в РНИ, по сравнению с морфологическим исследованием биоптатов (особенно в отношении кишечного типа метаплазии) не столь высока, тем не менее, повышение накопления РФП в дистальном отделе пищевода может сориентировать врача на более углубленное исследование для исключения или же верификации диагноза ПБ.

7. Принимая во внимание неинвазивность метода РНИ и его незначительную лучевую нагрузку на организм, РНИ можно расценивать как дополнительный метод исследования в диагностике ПБ. В сочетании с эндоскопическим и морфологическим методами исследования РНИ позволяет более качественно провести диагностический комплекс мероприятий для верификации ПБ у детей. На этом основании мы рекомендуем включение метода РНИ исследования в комплекс диагностических мероприятий по выявлению или исключению ПБ.

8. Наиболее достоверным методом диагностики ПБ остается морфологическое исследование биоптатов.

9. По отношению к детям с ПБ следует предпринять все методы онкологической настороженности.

Список опубликованных работ

1. Степанов Э.А., Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Нурик В.И. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у новорожденных.// Детская хирургия. -1998. - С. 4-7.
2. Алхасов А.Б., Батаев С-Х.М., Нурик В.И. Сравнительная характеристика методов диагностики гастро-эзофагеального рефлюкса у детей. // Сборник тезисов XXI итоговой межвузовской научной конференции молодых ученых. Москва – 1999. - С. 5-6.
3. Разумовский А.Ю., Нурик В.И., Батаев С-Х.М., Алхасов А.Б. Радиоизотопное исследование при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей. // Сборник материалов 7-й конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - Москва - 2000, 2-3 марта. – С. 65-66.
4. Батаев С-Х.М., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Нурик В.И. Диагностика и лечение пищевода Барретта у детей. // Сборник материалов 8-ой конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва –2001, 14-16 марта. - С. 52-53.
5. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С-Х.М., Нурик В.И. Гастро-эзофагеальный рефлюкс у детей. // Материалы III научно-практической конференции хирургов Северо-Запада России и XXIV конференции хирургов Республики Карелия. Петрозаводск, 23-25 мая 2001г. – С. 94-95.
6. Лечение детей с пищеводом Барретта. // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию кафедры детской хирургии ГГМУ «Проблемы детской хирургии

нового века». Гродно, 18 - 20 октября 2001 г. - С. 34 - 36. Батаев С-Х.М., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Куликова Н.В., Нурик В.И.

7. Батаев С-Х.М., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Нурик В.И. Барреттовская метаплазия пищевода у детей. Диагностика и лечение. // Материалы конференции «Настоящее и будущее детской хирургии» Москва – 2001, 4-5 декабря. - С. 24.

8. Степанов Э.А., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Нурик В.И. Диагностика и лечение гастро-эзофагеального рефлюкса у детей. // Материалы конференции посвященной 80-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, профессора Г.А. Баирова «Достижения и перспективы детской хирургии» Санкт-Петербург – 2002, 6-7 мая. - С. 34 – 35.

9. А.Ю. Разумовский, А.Б. Алхасов, С-Х.М. Батаев, В.И. Нурик Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей. // Сборник материалов 9-го симпозиума «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Санкт-Петербург - 2002, 15-17 мая. – С. 46 - 47.

10. Степанов Э.А., Разумовский А.Ю., Батаев С-Х.М., Нурик В.И. Диагностика и лечение гастро-эзофагеального рефлюкса. // Материалы I Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва - 2002, 16-19 октября. – С. 63 - 64.

11. Разумовский А.Ю., Батаев С-Х.М., Алхасов А.Б., Нурик В.И. Диагностика пищевода Барретта у детей. // Новый Хирургический Архив. - 2002. - Том 2. - №1

12. Bataev S-Kh.M, Alkhasov A.B, Nurik V.I, Rachkov V.E. Barrett's esophagus in children. // IV World Congress in Pediatric Surgery. Zagreb, Croatia, June 22-27, 2004. - P. 323.

13. А.Ю. Разумовский, С-Х.М. Батаев, Алхасов А.Б., В.И. Нурик Radionucleid examination in the diagnosis of the Barrett esophageal metaplasia in children. // Annale Scien tifice. - 2005. – №1. - P. 37 – 4

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature