

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр ВС РБ»¹,
Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»²

В статье приводится классификация этиопатогенетических факторов риска развития гастродуоденальных язв, а также рассматриваются виды профилактики данной патологии и методика диспансерного динамического наблюдения.

Ключевые слова: язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, профилактика.

V. V. Valuyevich, A. S. Rudoy

GASTRODUODENAL ULCERS: ETIOPATOGENETIC RISK FACTORS AND METHODS OF PREVENTION

Classification the etiopatogenetic risk factors of the development of gastroduodenal ulcers is given in article, and also types of prevention of this pathology and a technique of dispensary dynamic supervision are considered.

Key words: stomach ulcer, duodenum ulcer, prevention.

Медицинская и социально-экономическая значимость заболеваний органов пищеварения обусловлена их распространенностью, склонностью к рецидивирующему течению и высоким уровнем трудопотерь среди военнослужащих [1]. Особый интерес среди кислотозависимых заболеваний в настоящее время представляют язва

желудка (ЯЖ) и язва двенадцатиперстной кишки (ЯДПК) в силу их лидирующего положения в структуре заболеваемости и причин увольнения из Вооруженных Сил Республики Беларусь. При этом, «Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки» являются одним из основных классов заболеваний, ограничивающих годность к военной службе.

В целом в структуре заболеваемости военнослужащих, проходящих службу по призыву, болезни органов пищеварения находятся на третьем месте и составляют от 6,0% до 7,9% [3]. По данным государственного учреждения «Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных Сил Республики Беларусь» за 2011–2013 гг. из числа всех военнослужащих срочной военной службы, признанных негодными к военной службе и уволенных по состоянию здоровья, ЯЖ и ЯДПК составили 20%, 14,7%, 4,5% соответственно, из них в 90,4%, 96,5%, 88,2% случаев причиной увольнения с военной службы явилась ЯДПК. Доля военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, уволенных по состоянию здоровья в связи с наличием гастроудоденальных язв (ГДЯ) с 2011 по 2013 гг. не претерпела особых изменений и не превысила 2–3% от числа всех уволенных по состоянию здоровья.

Феноменология, наряду с концепциями и теориями природы заболеваний желудочно-кишечного тракта, значительно расширилась, тем не менее, в настоящее время в этиопатогенезе ГДЯ, особенно при ее дуоденальной форме, продолжает придаваться большое значение инфекционному агенту – *H. pylori*. Ранее, при проведении первых эпидемиологических исследований было показано, что инфекция ответственна за возникновение более чем 90% дуоденальных язв и 70–80% язв желудка. Согласно последним уточненным данным широкомасштабных исследований в разных странах мира, на долю ГДЯ, связанной с инфекцией *H. pylori*, приходится по одним данным 56% дуоденальных язв и 38% язв желудка, по другим – относительная частота таких *H. pylori*-отрицательных, получивших название идиопатических, колеблется в широких пределах, составляя в среднем 18,8% [9].

По результатам когортных исследований с применением одного из двух морфологического или биохимического (быстрый уреазный тест) методов исследований частота инфекции *H. pylori* у военнослужащих и лиц призывного возраста (18–25 лет) с хроническими гастритами / функциональной диспепсией варьирует от 52% до 80%, при ЯДПК ~ 67%, а среди курсантов и слушателей военно-медицинского факультета учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» без симптомов желудочной диспепсии ~ 46% [10, 11, 12].

Второй по частоте причиной развития ГДЯ, преимущественно с локализацией в желудке, служит прием НПВП. Если смертность от кровотечений и перфораций при пептической ГДЯ снизилась за последние 10 лет в 2 раза, то у пациентов, получавших аспирин и НПВП, она возросла с 15 до 20% [9]. При этом эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% пациентов, принимающих НПВП, гастроудоденальные язвы – у 25%, а риск желудочно-кишечных кровотечений у них возрастает в 3–5 раз, прободений – в 6 раз [4]. Таким образом, оборотной стороной широкого применения НПВП на популяционном уровне является существенная абсолютная частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Эта проблема актуальна не только с сугубо медицинской, но и с социальной позиции, поскольку количество госпитализаций и смертей от НПВП-ассоциированных осложнений, а также экономические затраты на их лечение и профилактику остаются на достаточно высоком уровне. В конце века ежегодные затраты на лечение патологии ЖКТ в Российской Федерации, возникшей вследствие приема препаратов данной группы, составляли около 4 млрд. долларов.

Почти более 15 лет дискутируется вопрос о значимости *H. pylori*-ассоциированной ГДЯ или исходного инфици-

рования микроорганизмом гастроудоденальной слизистой оболочки без язвообразования в патогенезе НПВП-индуцированных гастропатий. Еще в 1996 году D. Graham подчеркивал: «Важнейшими причинами развития ГДЯ являются *H. pylori* и прием НПВП». Вместе с тем, на основании результатов исследования, проведенного во Франции, авторы делают вывод о том, что гипотеза о синергическом взаимодействии между токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта НПВП и инфекцией *H. pylori* не получила подтверждения. Hawkey С. J. и соавт. [18] считают, что инфекция *H. pylori* и хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит являются фоном, но не этиологическим фактором развития НПВП-индуцированных гастропатий. В противоположность этому есть точка зрения, согласно которой инфекция *H. pylori* является ведущей причиной развития воспалительных изменений слизистой оболочки желудка у больных с ревматическими заболеваниями, тогда как влияние основного патологического процесса и терапии противоревматическими препаратами имеет подчиненное значение. При сохранении воздействия двух последних факторов на фоне эрадикации микроорганизма эти воспалительные изменения значительно уменьшаются, по крайней мере, в дистальных отделах желудка. Есть и парадоксальный взгляд, что у *H. pylori*-инфицированных пациентов при приеме НПВП эрозии и язвы, а также НПВП-ассоциированные желудочные кровотечения возникают реже. Как видно из вышесказанного, вопрос о влиянии инфекции *H. pylori* на риск развития язв, индуцированных НПВП, далеко не однозначен. Тем не менее в настоящем положении Маастрихтского консенсуса IV, инфекция *H. pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития гастроудоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП [21].

В последнее время особое внимание исследователи уделяют изучению риска кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом, которым планируется проведение первичной чрескожной коронарной интервенции и назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Установлено, что риск желудочно-кишечных кровотечений в этой популяции имеет сильную корреляцию с возрастом и составляет у лиц до 65 лет – 4,8%, от 65 до 74 лет – 83,5% и старше 74 лет – 100% [13].

Классификация этиопатогенетических факторов риска

Основные:

- *H. pylori*;
- приём НПВП;
- повышение секреции желудочного сока;
- снижение активности защитных факторов слизистой оболочки (мукопротеины, бикарбонаты);

Второстепенные факторы риска:

- нервно-психический (стрессовый) фактор;
- наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем);
- наличие ГДЯ у близких родственников.

Дополнительные факторы риска формирования язвы на фоне приёма НПВП [19]:

Высокий риск

- в анамнезе осложненная язва (особенно недавно);
- несколько (> 2) факторов риска.

Умеренный риск (1–2 факторов)

- возраст > 65 лет;
- высокая доза НПВП;
- в анамнезе неосложненная язва;
- сопутствующий прием аспирина (включая малые дозы), кортикостероидов или антикоагулянтов.

Низкий риск

- нет факторов риска.

Факторы риска развития эрозивно-язвенного стресс-поражения желудка у пациентов в критических состояниях [2]:

- ИВЛ более 48 часов;
- коагулопатия;
- острая печеночная недостаточность;
- выраженная артериальная гипотензия и шок;
- сепсис;
- хроническая почечная недостаточность;
- алкоголизм;
- лечение глюкокортикоидами;
- длительная назогастральная интубация;
- тяжелая черепно-мозговая травма (язвы Кушинга);
- ожоги более 30% площади тел (язвы Курлинга).

Методы профилактики

Профилактические мероприятия должны быть направлены как на предупреждение заболеваний, так и на снижение числа рецидивов и осложнений уже развившейся ГДЯ [5].

Различают несколько видов профилактики ГДЯ.

Первичная профилактика. Профилактические мероприятия (первичная наряду со вторичной (повторной) профилактикой) включают в себя прием наименее ulcerогенных НПВП, таких как цефекоксиб, мелоксикам, нимесулид, использование антисекреторных препаратов в течение всего периода приема НПВП, а также проведение антихеликобактерной терапии при необходимости. При этом различные формы применения НПВП (парентеральный путь введения, местное, локальное применение препаратов, кишечнорастворимая оболочка) существенно не снижают риск возникновения повреждений пищеварительной трубки, что объясняется основным механизмом действия НПВП. На-

большую профилактическую эффективность в развитии НПВП-гастропатий показывают ИПП, что, в частности, было подтверждено двумя европейскими рандомизированными клиническими исследованиями: OPPULENT и SCUR [16, 17]. Отмечено, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки достоверно реже возникали на фоне приема омепразола, чем плацебо, – 3,6 и 19,5% в первом и 4,7 и 16,7% во втором исследованиях ($p < 0,05$).

У пациентов с необходимостью постоянного приема НПВП и повышенным риском образования язв и развития их осложнений следует рассмотреть целесообразность назначения гастроцитопротекторов (например, мизопростол по 200 мкг 2–4 раза в день), ИПП (например, омепразола – 20–40 мг, лансопризола – 15–30 мг 1 раз в день, рабепразола 10–20 мг 1 раз в день) или высоких доз блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (например, фамотидина по 40 мг 2 раза в день). Тем не менее, нужно учитывать, что ИПП более эффективно предупреждают ГДЯ и её обострения, чем высокие дозы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, в связи с чем последняя группа препаратов практически не применяется. В частности, контролируемые клинические исследования показали, что препараты данного класса, в отличие от ИПП, не предупреждают возникновения эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке, хотя и уменьшают выраженность микрокровоотечений. Кроме того, H_2 -блокаторы в виду особенностей фармакодинамики подвержены «феномену усталости рецепторов (привыканию)», а также «синдрому отмены» препарата. Важно отметить и более низкую эффективность данного класса препаратов, в отличие от ИПП, у курящих пациентов.

Рекомендации по профилактике эрозивно-язвенных поражений на фоне применения НПВП совместно с кардиологическими дозами аспирина при сочетании сердечного и желудочно-кишечного риска даны в табл. 1.

Таблица 1. Рекомендации по предупреждению НПВП-зависимых язвенных осложнений [20]

	Желудочно-кишечный риск ²		
	Низкий	Умеренный	Высокий
Обычный сердечно-сосудистый риск	НПВП без других препаратов (наименее ulcerогенный в минимальной дозе)	НПВП + ИПП/Мизопростол	Если возможно – альтернативная терапия или селективный ингибитор ЦОГ-2 + ИПП/Мизопростол
Высокий сердечно-сосудистый риск (требуются низкие дозы аспирина) ¹	Напроксен* + ИПП/Мизопростол**	Напроксен + ИПП/Мизопростол	Избегать НПВП, включая селективный ингибитор ЦОГ-2. Альтернативная терапия

* Выбор напроксена из группы НПВП, включая и селективные ингибиторы ЦОГ-2, обусловлен тем, что именно этот препарат не усиливает агрегацию тромбоцитов.

** Мизопростол обладает гастропротективным, противоязвенным, утеротонизирующим действием; был разработан и синтезирован в середине 80-х годов прошлого века специально для профилактики НПВП-гастропатий; с целью исключения беременности у женщин репродуктивного возраста до лечения необходимо предварительно провести тест на беременность; применение препарата ограничено, так как в эффективных дозировках (600–800 мкг/сутки) он часто вызывает побочные эффекты в виде диареи (у каждого ¼ – пациента).

¹ – Высокий кардиоваскулярный риск условно определен как требование для приема низких доз аспирина для профилактики серьезных сосудистых событий.

² – Гастроинтестинальный риск стратифицируется на низкий (нет факторов риска), умеренный (наличие одного или двух факторов риска) и высокий (множественные факторы риска, или предыдущие осложнения язвы, или назначение кортикостероидов / антикоагулянтов).

Всем пациентам, имеющим в анамнезе ГДЯ и которым требуются пожизненный прием НПВП, необходимо провести тест на хеликобактерную инфекцию, и в случае её выявления назначить эрадикационную терапию (рис. 1).

Рекомендации по профилактике развития стрессовых ГДЯ основаны на прогностических критериях риска (табл. 2).

В том случае, если сумма относительного риска (ОР) у конкретного пациента равна или превышает значение 2, то показано применение любого ИПП в/в по схеме: 40 мг

два раза в сутки болюсно или непрерывная инфузия препарата со скоростью 4 мг/ч. Если же сумма ОР у конкретного пациента меньше значения 2, то показано применение ИПП в/в по схеме: 40 мг один раз в сутки болюсно или непрерывная инфузия препарата со скоростью 2 мг/ч. При кровотечениях из ГДЯ рекомендуется внутривенное введение болюсом 40–80 мг любого ИПП с последующей внутривенной инфузией препарата 8 мг/час в течение 72 часов и с переходом в дальнейшем на прием стандартной дозы ИПП внутрь [6].

Таблица 2. Значимость факторов риска развития гастродуоденальных стресс-язв у пациентов в критических состояниях [15]

Фактор риска	Относительный риск (ОР)
Острая дыхательная недостаточность	15,6
Коагулопатия	4,3
Гипотензия	3,7
Сепсис	2,0
Печеночная недостаточность	1,6
Почечная недостаточность	1,6
Энтеральное питание	1,0
Лечение глюкокортикоидами	1,5

Дальнейшее ведение пациента (вторичная профилактика – направлена на снижение риска обострений и рецидивов уже существующего заболевания и **третичная профилактика** – направлена на снижение вероятности развития осложнений болезни). Вторичная и третичная профилактика объединены в одну группу, поскольку не имеют никаких принципиальных различий в методах проводимых мероприятий. Эрадикационная терапия *H. pylori* при успешной ликвидации бактерии и отсутствии приема НПВП эффективно предупреждает рецидив ГДЯ и ее осложнения и является наиболее эффективным методом профилактики ГДЯ.

В других случаях для профилактики обострений ГДЯ и их осложнений могут рассматриваться два вида терапии.

1. «Непрерывная» (в течение нескольких месяцев) поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной дозе: например, ежедневный приём или 150 мг ранитидина, или 20 мг фамотидина, или 20 мг омепразола.

Показания:

- неоднократные безуспешные попытки эрадикационной терапии;
- осложнения ГДЯ (язвенное кровотечение или перфорация) при отсутствии *H. pylori* или невозможности эрадикации;
- наличие сопутствующих заболеваний, требующих применения НПВП (предпочтителен приём ИПП);
- сопутствующая ГЭРБ;
- ГДЯ, не ассоциированная с *H. pylori*.

2. «По требованию», предусматривающая при появлении симптомов, характерных для обострения ГДЯ, приём одного из антисекреторных препаратов в полной суточной

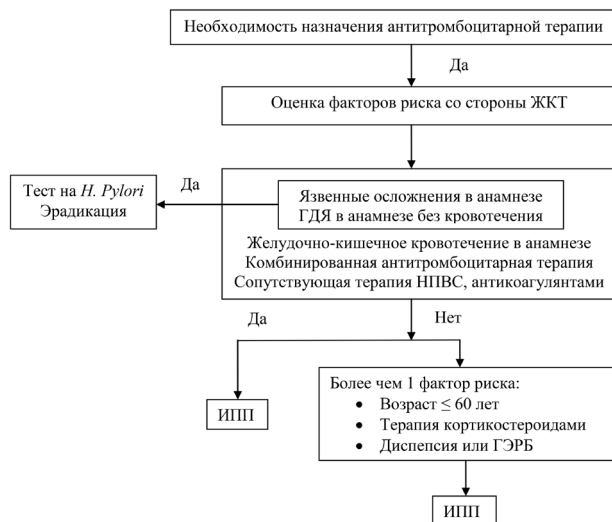


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов, длительно принимающих НПВП [14]

дозе в течение 2–3 дней, а затем в половинной – в течение 2 недель.

Показание к проведению данного вида терапии – появление симптомов ГДЯ после успешной эрадикации *H. pylori*. Если после такой терапии полностью исчезают симптомы обострения, то терапию следует прекратить. Если симптомы не исчезают или рецидивируют, то необходимо провести ФЭГДС и другие исследования, как это предусмотрено при обострении заболевания, и уточнить наличие *H. pylori*.

Диспансерное динамическое наблюдение проводится в соответствии с Инструкцией о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 октября 2007 г. № 92 «Об организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь» с изменениями и дополнениями от 1 июня 2011 г. (табл. 3) [7, 8].

Таким образом, оценка и анализ этиопатогенетических факторов риска возникновения гастродуоденальных язв, проведение адекватных профилактических мероприятий позволит снизить частоту заболевания и предотвратить развитие серьезных осложнений.

Таблица 3. Схема диспансерного динамического наблюдения за пациентами, состоящими в группе Д (III)*

Диспансерное динамическое наблюдение						
Нозологическая форма	Частота наблюдения	Дополнительные медицинские осмотры врачей-специалистов	Перечень диагностических исследований, необходимых для контроля за заболеванием (фактором риска)	Основные лечебно-профилактические мероприятия	Сроки наблюдения и критерии снятия с учета	Критерии эффективности диспансеризации
Язва желудка К 25	1 раз в год	Врач-гастроэнтеролог, врач-хирург, врач-онколог	1-й год: ФГДС с биопсией – 1 раз в год. Рентгеноскопия желудка, УЗИ органов брюшной полости (далее – УЗИ ОБП) – по медицинским показаниям. Общий анализ крови – 1 раз в год. Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий белок, амилаза), ЭКГ – по медицинским показаниям. 2-й и последующие годы: ФГДС с биопсией, рентгеноскопия желудка, УЗИ ОБП, ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий белок, амилаза) – по медицинским показаниям	Режим питания. Лечение согласно клиническим протоколам	Наблюдение пожизненно	Отсутствие или уменьшение частоты рецидивов. Снижение временной нетрудоспособности

Диспансерное динамическое наблюдение						
Нозологическая форма	Частота наблюдения	Дополнительные медицинские осмотры врачей-специалистов	Перечень диагностических исследований, необходимых для контроля за заболеванием (фактором риска)	Основные лечебно-профилактические мероприятия	Сроки наблюдения и критерии снятия с учета	Критерии эффективности диспансеризации
Язва двенадцатиперстной кишки К 26	1 раз в год	Врач-гастроэнтеролог, врач-хирург	ФГДС с биопсией, рентгеноскопия желудка, УЗИ ОБП – по медицинским показаниям. Общий анализ крови – 1 раз в год. Анализ крови биохимический (АСТ, АЛТ, билирубин, общий белок, амилаза), ЭКГ – по медицинским показаниям	Режим питания. Лечение согласно клиническим протоколам	Наблюдение пожизненно	Отсутствие или уменьшение частоты рецидивов. Снижение временной нетрудоспособности

* Д (III) динамического наблюдения – граждане, имеющие хронические заболевания с нарушениями функций органов и систем организма и (или) периодическими обострениями.

Литература

1. Бова, А. А., Криушев П. В. Изменившиеся подходы к диагностике, лечению и военно-врачебной экспертизе язвы желудка и 12-перстной кишки у военнослужащих // Военная медицина, 2013. – № 1. – С. 20–26.

2. Гельфанд, Б. Р., Мартынов А. Н., Гурьянов В. А. и соавт. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов в критических состояниях // Методические рекомендации. – М., 2004. – 18 с.

3. Жидков, С. А., Валуев А. М., Шамрук Д. В. и соавт. Общие итоги работы медицинской службы Вооруженных сил Республики Беларусь за 2009 год и задачи на 2010 год // Военная медицина. – 2010. № 1. – С. 2–6.

4. Ивашкин, В. Т., Шептулин А. А., Баранская Е. К. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. – М., 2014. – 17 с.

5. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

6. Пиманов, С. И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний. Избранные вопросы диагностики и лечения, 2013. – С. 640–647. www.vidal.by/netcat_files/File/Pharmakot_kislot

7. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2011 г. № 51 «О внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 октября 2007 г. № 92. Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2011 г., № 8/23761.

8. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 октября 2007 г. № 92 «Об организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь». Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., № 277, 8/17305.

9. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. акад. РАН В. Т. Ивашкина. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 176 с.

10. Рудой, А. С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения) - автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.04; 14.03.09 / А. С. Рудой; ВМедА. – СПб., 2009. – 49 с.

11. Рудой, А. С., Горохов С. С., Бурак А. Ю. Сопоставления инфицированности *H. pylori* с вегетативной дисфункцией при хроническом гастрите на фоне наследственных нарушений соединительной ткани // Военная медицина. – 2011. – № 4. – С. 62–66.

12. Рудой, А. С. НИР: Особенности морфологической картины хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита в сопоставлении с вегетативным обеспечением кардиореспираторной системы при диспластических синдромах и фенотипах // БГМУ; рук. темы А. С. Рудой – Минск, 2012. – 53 с. – № ГР 2008361.

13. Badar, A., Scaife J, Yan A. T., et al. Provision of gastroprotective medication and bleeding risk following acute coronary syndrome // J Invasive Cardiol. - 2013. – Vol. 25 (8). – P. 397–400.

14. Bhatt, D. L., Scheiman J, Abraham N. S., et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // J Am Coll Cardiol. – 2008 – Vol. 52 (18). – P. 1502–1517.

15. Cook, D. J., Fuller H. D., Guyatt G. H. et al.: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med 1994. – Vol. 330. – P. 377–381.

16. Cullen, D., Bardhan K., Eiser M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 135–140.

17. Ekstrom, P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study // Scand. J. Gastroenterol. 1996. – Vol. 31. – P. 753–758.

18. Hawkey, C. J. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338 (11). – P. 727–734.

19. Irvin, M. Modlin, George Sachs. Acid related diseases: biology and treatment. – Lippincott Williams & Wilkins; 2 ed., 2004. – 538 p.

20. Lanza, F. L., Chan F. K. L., Quigley E. M. M. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 728–738.

21. Malfertheiner, P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus report // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.

Поступила 15.06.2015 г.