

**В.И. Совалкин, Л.М. Смирнова,  
Г.Р. Бикбавова\*, Э.Г. Аглиуллина, Н.С. Кокухина**

УДК[616.33-002.44-08+616.342-002.44-08](091)

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии

# ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

## Резюме

В данном обзоре представлены материалы, отражающие эволюцию представлений о причинах и лечении язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки. Существующие методы лечения не в полной мере отвечают тем требованиям и ожиданиям, которые на них возлагаются. Это касается прежде всего прогрессивного увеличения частоты резистентности *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к антибактериальным препаратам, что ведет к снижению эффективности эрадикационной терапии. Анализ исторических сведений открывает возможность выбора наиболее перспективных методов лечения ЯБ.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, кислотопродукция, эрадикация, антисекреторный препарат, ваготомия, *Helicobacter pylori*.

## Abstract

In this review we present materials reflecting the evolution of ideas about reasons and treatment of peptic ulcer disease. Existing treatment methods don't fully respond to our demands and expectations. First of all, it's about a progressive growth of *Helicobacter pylori*'s resistance to antimicrobial drugs, which leads to the decreasing of the eradication therapy effectiveness. The analysis of historical data shows the possibility of choice of more perspective methods of peptic ulcer disease treatment.

**Key words:** : peptic ulcer disease, acidogenesis, eradication, antisecretory drug, vagotomy, *Helicobacter pylori*.

Цель нашего литературного обзора заключается в анализе исторических сведений о ранее используемых методах лечения с тем, чтобы оценить их эффективность и возможность применения в практической деятельности с учетом современных взглядов на этиологию и патогенез ЯБ, при этом в работе не рассматриваются НПВП-гастропатии (изменения структуры слизистой оболочки желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов — Прим. редакции) и симптоматические язвы. Долгое время отсутствие четких представлений о механизмах развития ЯБ выразилось в использовании неспецифических методов воздействия. В конце XIX в. мысль о роли повышенной кислотопродукции в патогенезе ЯБ получила научное подтверждение. Это положило начало поиску эффективных средств подавления секреции соляной кислоты, от ваготомии до ингибиторов протонной помпы через последовательное применение антацидов, М-холинолитиков, гистаминоблокаторов. Впоследствии стало ясно, что использование только лишь антисекреторных препаратов не приводит у большинства пациентов к достижению состояния ремиссии. Это побудило ученых к дальнейшему поиску причины данного заболевания, который завершился во

второй половине XX в. открытием роли *H. pylori*. С этого момента терапия ЯБ приобрела качественно новое направление — эрадикацию возбудителя, что позволило уменьшить количество осложнений, значительно повысить эффективность лечения.

## ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯБ

ЯБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и/или двенадцатиперстной кишки, проникающего — в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) — в подслизистый слой [18]. ЯБ, или пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, — это междисциплинарная проблема — и терапевтическая, и хирургическая [17]. Развитие представлений о причинах возникновения ЯБ и методах ее лечения прошло длительный путь.

Так, долгое время ведущей теорией, объясняющей возникновение язвы, была кортико-висцеральная

\* Контакты. E-mail: intdis-1@rambler.ru. Телефон: (3812) 35-93-62

теория Быкова–Курцина, согласно которой ЯБ возникает в результате нарушения нормальных взаимоотношений между корой головного мозга и внутренними органами. В числе факторов, способных вызвать эти нарушения, значимая роль отводилась психогенным причинам, эмоциональному перенапряжению. Роль центральной нервной системы (ЦНС) была провозглашена доминирующей в патогенезе ЯБ [3, 8]. Клиницистами активно начали применяться средства, действующие на нервную систему, нормализующие функциональное состояние центральных нервных механизмов, устраняющие напряженность, чувство страха, тревоги, вегетативные дисфункции (аминазин, хлорпромазин, френолон, седуксен), психовисцеральные препараты (гастробамат, мепрозолин) [12]. Прогрессивным в этой теории явилось доказательство двусторонней связи между ЦНС и внутренними органами, а также рассмотрение ЯБ с точки зрения коморбидности, в развитии которой ведущую роль играет нарушение функции нервной системы. Недостаток теории в том, что она не объясняет, почему при нарушении деятельности кортикальных механизмов поражается именно желудок и двенадцатиперстная кишка. Механизмы язвообразования оставались невыясненными, и роль психологического фактора потеряла свои ведущие позиции [17]. Таким образом, роль психических влияний на возникновение данной патологии не до конца определена. Однако в ряде других случаев удается четко установить объем психического компонента и выделить отдельную группу заболеваний — психосоматических. Доказательством тому служит разработка Римских критериев для диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [17, 20, 26].

На смену не оправдавшему надежды подходу пришел другой — не только подкрепленный прочной научной основой, но и решительно более радикальный, а именно хирургический, длительное время базировавшийся на постулатах К. Schwarz (1910): «нет кислоты — нет язвы», «нарушение равновесия между силами агрессии и защиты слизистых ведет к их повреждению и язве» [19]. Хирургическому воззрению на активное лечение ЯБ способствовала работа И.П. Павлова и его школы, результатом которой явилось научно обоснованное заявление — блуждающие нервы являются секреторными нервами желудка. Это впервые было доказано И.П. Павловым и Е.О. Шумовой-Симановской (1889–1890) в хронических опытах на собаках, которым была проведена гастрозофаготомия. Огромный вклад И.П. Павлова в физиологию пищеварительной системы в 1904 г. был удостоен высокой награды — Нобелевской премии [9]. В январе 1943 г. выдающийся американский врач Lester Dragstedt из Чикагского университета, начавший изучать хирургию после того, как состоялся в качестве физиолога, впервые

произвел поддиафрагмальную перерезку вагуса у пациента с активной дуоденальной язвой. Начиная с 1946 г. ваготомия уже широко применялась в хирургической практике. И не просто применялась, но и постоянно совершенствовалась. Так, в 1967 г. американские хирурги Holle и Hart впервые провели высокоселективную ваготомию, рассчитывая на то, что такой подход даст возможность денервировать основную массу париетальных клеток без ущерба для иннервации антрума, пилоруса и других отделов желудка и желудочно-кишечного тракта. Было заявлено о новом «золотом стандарте» в лечении ЯБ. Первоначально сообщалось о рецидивах язвы только у 5% больных. Однако в дальнейшем выяснилось, что со временем частота рецидивов существенно возросла и достигала 50%. Ваготомия приводила и к другим, не менее неприятным последствиям. У многих пациентов развивался постваготомический синдром с нарушением эвакуации содержимого желудка и гастростазом, а также прочими доставляющими немало неудобств симптомами [10, 17].

В 1993 г. на конференции в школе медицины Йельского университета, посвященной памяти Dragstedt, было принято соглашение о том, что ваготомия не может рассматриваться как метод выбора в лечении пептической ЯБ. И с этого момента в США и в Европе хирурги прекратили производить ваготомию [7, 10]. Однако на этом история хирургического лечения ЯБ не закончилась, и продолжение ее напрямую связано с широким внедрением эндоскопии, посредством которой в настоящее время осуществляются аппликации веществ для защиты поверхности язвы, блокады нервных окончаний и вагальных стволов на протяжении, растяжение стенозированных рубцовым или воспалительным процессом участков пищеварительного тракта, остановка кровотечения. Методы последней отличаются многообразием: среди них наибольшим успехом пользуются физические и инфильтрационные [20].

## КОНСЕРВАТИВНАЯ ЭРА

Вышеобозначенное правило «без кислоты нет язвы» легло и в основу терапевтического подхода к лечению данного заболевания. Первыми фармакологическими средствами, которые начали применять для лечения кислотозависимых заболеваний еще несколько столетий назад, были антациды, эффект которых выражается в уменьшении боли и изжоги путем снижения кислотности желудочного содержимого. Желаемый эффект достигался применением широко распространенных и доступных средств, таких как сода и молоко. Это нашло отражение в диетических рекомендациях,

например в диете по Сиппи, в которой предлагается давать больным каждый час в течение дня по 100 мл сливок пополам с молоком, а в промежутках — соду [3]. Впоследствии была разработана и внедрена в практику обширная группа антацидов, активными веществами которых являются алюминий и магний [2, 6]. Уменьшая симптомы ЯБ, антациды несколько способствуют заживлению язв, но совершенно не действуют на ее причину. Они являлись основными лекарственными средствами практически до середины XX в., но затем были в значительной мере «потеснены» препаратами новых фармакологических групп. Однако и сегодня антациды широко используются, что обусловлено быстротой эффекта, наличием ряда благоприятных свойств, например адсорбирующих и цитопротективных, способностью корректировать моторику кишечника, улучшать качество рубцевания язвы [6, 9, 14, 19].

В качестве антисекреторных препаратов применялись периферические М-холинолитики и блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов. М-холинолитики (атропина сульфат, метацин, платифиллина гидротартрат) в последние годы менее востребованы. Их антисекреторный эффект невелик, действие непродолжительно, они нередко вызывают побочные реакции: сухость во рту, тахикардию, запоры, нарушения мочеиспускания, повышение внутриглазного давления. Учеными были предприняты попытки уменьшить количество нежелательных реакций М-холинолитиков путем повышения избирательности их действия. Так был синтезирован специфический блокатор М<sub>1</sub>-холинорецепторов — пирензепин, избирательно угнетающий секрецию железами желудка соляной кислоты и пепсиногена, не оказывающий существенного блокирующего влияния на М-холинорецепторы слюнных желез, сердца, гладких мышц глаза и других органов. Но терапевтическая эффективность его оказалась невысокой [12, 13].

В начале XX в. физиолог Генри Дейл и химик Джордж Баргер обнаружили неизвестное ранее биологически активное вещество, в дальнейшем идентифицированное как β-имидазол-этиламин и позже получившее наименование гистамин [10, 14]. Дейл много занимался исследованием гистамина, но первоначально не обратил внимания на его роль в секреции соляной кислоты желудком и только позднее, опираясь на работы Льва Попельского, в опытах на животных установил, что введение гистамина, увеличивая желудочную секрецию, способствует развитию язвенного дефекта в стенке желудка. В 1936 г. Дейл за работы в этой области получил Нобелевскую премию [2]. Несмотря на значительные усилия, длительное время не было известно вещество, тормозящее кислотостимулирующее действие гистамина, и лишь в 1972 г. Джэймс Блэк, испро-

бовав более 700 разных молекул, обнаружил, что соединение буримаид, содержащее имидазольное кольцо в боковой цепи, действует на рецепторы желудка (позже названные H<sub>2</sub>-рецепторами). За идентификацию H<sub>2</sub>-рецепторов и разработку лекарственных средств, блокирующих их, Блэк в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии. В 1975 г. появился циметидин, в 1979 г. — ранитидин, в 1984 г. — фамотидин, в 1987 г. — низатидин [11]. Открытие Блэком гистаминовых рецепторов и их роли в желудочной секреции послужило патогенетическим обоснованием утверждения «без кислоты нет язвы». С этого момента началась история применения в медицинской практике селективных ингибиторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Многие хирурги именовали H<sub>2</sub>-гистаминовые блокаторы химической ваготомией, но гораздо более эффективной, нежели хирургическая [2, 14].

В 1973 г. американские исследователи Форте и Сакс в экспериментах на слизистой оболочке желудка обнаружили в париетальных клетках уникальный фермент — K<sup>+</sup>-стимулируемую АТФазу. А уже в 1979 г. был синтезирован омепразол, обладающий высокой стабильностью и высокой селективностью в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток [10]. С этого времени стали использоваться новые препараты — ингибиторы протонной помпы (ИПП), оказывающие высокоселективное тормозящее действие на кислотообразующую функцию желудка. ИПП действуют не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент H<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-азу, блокируя работу протонной помпы и, следовательно, продукцию соляной кислоты [7]. Представителями ИПП в настоящее время являются омепразол, лансопразол (1995), пантопразол (1997), рабепразол (1999) и моноизомер омепразола — эзомепразол (2004) [6, 32].

Препараты данной группы имеют высокие уровни активации в кислой среде, короткий период выведения, быстрое всасывание в тонкой кишке, им присущ феномен функциональной кумуляции (в силу необратимости ингибирования протонной помпы идет накопление эффекта, а не препарата), отсутствует феномен «рикошета» после отмены. Вышеобозначенные особенности и обусловили широкое применение ИПП в настоящее время.

Помимо разработки средств, ингибирующих желудочную секрецию, являющихся препаратами патогенетической терапии, были разработаны и внедрены в клиническую практику и другие лекарственные препараты. Их действие не столь ярко выражено, как, например, у антисекреторных средств, но положительные результаты от

применения позволили включить их в схемы лечения ЯБ. Это такие препараты, как цитопротекторы, репаранты, синтетические аналоги простагландина E2 [3, 12]. К цитопротекторам относятся сукральфат и препараты коллоидного висмута. Сукральфат (сульфатизированный дисахарид, сочтанный с гидроокисью алюминия) соединяется с некротическими массами дна язвы, образуя прочный барьер, в течение 6 ч защищающий язву от действия кислотно-пептического фактора. Препараты коллоидного висмута по механизму действия близки к сукральфату, кроме того имеют более длительную историю применения [13]. Синтетические аналоги простагландина E2, подобно эндогенным простагландинам, обладают цитопротекторным и антисекреторным действием. К сожалению, простагландины, обладая высокой биологической активностью, могут вызывать различные нежелательные явления: диарею, усиление болей в животе, бронхоспазм, аритмию и др. В настоящее время препараты этой группы используются, в основном, при лечении гастродуоденальных язв, вызванных приемом НПВС, механизм повреждающего действия которых определяется угнетением синтеза эндогенных простагландинов. Репаранты (оксиферрикорбон натрия, метилурацил, неробол, солкосерил, витамин U и др.) прежде широко применяемые в лечении ЯБ, утратили свое значение в настоящее время ввиду отсутствия статистического подтверждения их эффективности [3, 12].

Среди других аспектов терапии ЯБ следует упомянуть физиотерапевтическое лечение: грелки, согревающие компрессы, диатермия области желудка, парафинолечение, лечебные грязи, а также различные лечебные ванны, электрофорез, ультрафиолетовое облучение кожи в области желудка (эритемные дозы кварца), гальванический воротник по Щербаку с CaCl<sub>2</sub> или NaBr [41]. Однако широкой доказательной базы эти методы лечения, как и репаранты, не имеют.

## Подвиг Маршалла

Время не стоит на месте. На смену концепции «без кислоты нет язвы» пришла новая, совершенно иная. В основу ее легли следующие события. В 1893 г G. Bizzozzo, а спустя 3 года H. Salomon впервые описали спиральные микроорганизмы, располагающиеся в толще слизи и на поверхности слизистой оболочки желудка кошек и собак, которых они назвали «желудочными спиралями» [34]. Присутствие «спиралл» на поверхности слизистой оболочки желудка человека подтвердили в своих работах W. Krienitz (1906) и E.S. Rosenow и A.H. Sanford (1915). В разные годы этой проблемой занимались и другие ученые: J.L. Doenges



Профессор Барри Маршалл

(1938), A.S. Fredberg и L.E. Barron (1940) [33]. Позднее E.D. Palmer (1954), исследуя 1040 желудочных операционных биопсий (не применяя серебряния), не обнаружил в них спиралевидных бактерий и потому обозначил их как контаминанты, следующие транзитом через желудок в кишку [31]. После этих работ извитые микроорганизмы на слизистой оболочке желудка

уже не привлекали внимания исследователей и описывались в литературе в виде курьезных наблюдений. С начала 60-х гг. стала стремительно развиваться фиброволоконная эндоскопия, появилась возможность производить прицельную биопсию из измененных участков слизистой оболочки. H.W. Steer в 1975 г. вновь описал обнаруженные им у больного гастритом спиралевидные организмы, находящиеся в тесном контакте со слизистой оболочкой антрального отдела желудка [35]. Однако выделить и культивировать их ему не удалось.

В 70-х гг. проблемой ЯБ и ее ассоциации с бактериями рода *Campylobacter* заинтересовался австралийский патоморфолог Робин Уоррен, в 1979 г. выявивший взаимосвязь между возникновением язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке и их наличием у больных. В 1982 г. австралийский гастроэнтеролог Барри Маршалл выделил чистую культуру этих микроорганизмов, позже осуществив самозаражение ею. В результате проведенного эксперимента выяснилось, что существует прямая связь между наличием этого инфекционного агента в желудке и образованием язв. C.S. Goodwin и соавт. в 1989 г. окончательно идентифицировали бактерию и дали ей название *Helicobacter pylori* [30, 35]. В первые годы это открытие было воспринято мировой общественностью довольно скептически. Все еще продолжал доминировать взгляд на проблему язвообразования как на кислотозависимый процесс. Но вскоре после проведенных многочисленных исследований во всем мире произошло всеобщее признание инфекционной теории язвообразования. Было постулировано новое положение «без кислоты и *H. pylori* нет язвы», поскольку данный микроорганизм обнаруживался практически у 100% больных с дуоденальной язвой и у 70% — с язвой желудка. XX и XXI вв. ознаменовались

широкомасштабными и детальными исследованиями микроорганизма учеными [26]. Окончательным признанием и триумфом новой теории стало присуждение Уоррену и Маршаллу в 2005 г. Нобелевской премии за открытие нового агента и за разработку новых лечебных подходов для такого распространенного заболевания, как ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки [4, 7, 8]. В 1987 г. была создана международная Европейская рабочая группа по изучению *H. pylori* — European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). В 1996 г. на основании накопленного к тому времени огромного исследовательского опыта EHPSG обобщила данные о роли *H. pylori* в развитии кислотозависимых заболеваний и сформулировала конкретные рекомендации по диагностике инфекции и лечению пациентов, инфицированных этим микроорганизмом [10, 14]. По названию города, где состоялось согласительное совещание EHPSG, итоговый документ был назван «Консенсус Маастрихт-1». В его работе принимали участие 63 ученых из 19 европейских стран, а также Канады, Японии и США. Итогом совещания были приняты решения, в которых обязательным условием лечения ЯБ является проведение эрадикационной терапии, т.е. устранение *H. pylori*. Для лечения были предложены однонедельные схемы приема лекарственных препаратов, включающие в себя антибиотики и ИППП [6]. В четыре последующих года были накоплены новые данные о роли *H. pylori* в генезе кислотозависимых заболеваний, получена информация об устойчивости этого микроорганизма к рекомендованным «Консенсусом Маастрихт-1» антибактериальным средствам. С учетом вновь полученных данных в сентябре 2000 г. EHPSG на совещании, получившем название «Консенсус Маастрихт-2», были откорректированы показания и схемы эрадикационной терапии [28].

В целом антихеликобактерная терапия, рекомендованная Маастрихтским консенсусом-2 (2000), должна быть эффективной (эрадикация не менее 80%), хорошо переноситься, схема лечения должна быть простой в использовании и экономически оправданной. Также были разработаны показания к эрадикационной терапии и разделение антихеликобактерной терапии на два этапа — терапию 1-й и 2-й линий [14]. Кроме того, пристальное внимание было уделено ограничению свободы лечащего врача в изменении дозировок лекарственных средств, ввиду существенного влияния на эффективность лечения и создания предпосылок к развитию резистентности у популяции *H. pylori* в целом [24].

Резистентность *H. pylori* к лекарственным препаратам явила собой новую проблему, существенно препятствующую успешному лечению ЯБ. World

Gastroenterological Organization (WGO) приводит следующие данные по глобальной резистентности к антибиотикам: кларитромицин (5–25%), метронидазол (50–80% в развивающихся странах), тетрациклин (0–5%), амоксициллин (0–1%) [21, 26]. Учитывая необходимость реагирования на рост резистентности *H. pylori* к рекомендованным «Маастрихтским консенсусом-2» стандартам терапии *H. pylori*-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта, в 2005 г. во Флоренции были разработаны дальнейшие рекомендации по ее лечению, получившие название «Маастрихт-3». Суть указанных рекомендаций в следующем: увеличение длительности эрадикационной терапии до 14 дней; показания к эрадикационной терапии соответствуют прежнему соглашению, за исключением расширения показаний на пациентов, длительно принимающих аспирин или другие НПВП; возрастной аспект — не существует отдельных показаний для проведения эрадикации *H. pylori* у детей и подростков, у пожилых могут быть несколько уменьшены дозы антибактериальных препаратов с учетом возраста и т.д. [15]. Очередное заседание Международной рабочей группы по *H. pylori* и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка состоялось в г. Дублине (Ирландия) 11–13 сентября 2011 г. Ряд докладов и выступлений были посвящены наиболее острым для международной хеликобактерной общественности проблемам — нарастающей резистентности инфекции к кларитромицину и левофлоксацину, новым подходам к диагностике и лечению хеликобактерной инфекции. В частности упоминается о возможности применения еще одной группы лекарственных препаратов — пре- и пробиотиков, правда, в качестве адьювантной терапии.

Таким образом, с открытием *H. pylori* терапия ЯБ приобрела качественно новое направление — эрадикацию возбудителя, что позволило уменьшить количество осложнений, значительно повысить эффективность лечения. В то же время, воздействие на секрецию соляной кислоты остается неизменным компонентом терапии ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимость которого подтверждена всей историей развития представлений о данном заболевании. Немаловажным представляется использование и других средств, представленных в данном обзоре, но, безусловно, в качестве дополнительных.

Несмотря на длительную историю существования данной нозологии, явный прогресс в ее изучении произошел лишь в XX в. Это и разработка вопросов этиологии и патогенеза, и создание эффективных лекарственных препаратов, и попытки выработать и упорядочить схемы те-

рапии. Однако в терапии ЯБ остаются и нерешенные вопросы. По мере совершенствования методов лечения возникают новые проблемы, как то: генетические особенности пациентов, сказывающиеся на эффективности антисекреторного препарата, времени полувыведения, скорости метаболизма, развитии резистентности к антибиотикам и других важных характеристиках; высокая коморбидность пациентов, связанная в том числе с увеличением продолжительности и изменением образа жизни; фармакоэкономические аспекты, накладывающие отпечаток на эффективность терапии и сопряженные с этим вопросы применения дженериков; необходимость разумного сочетания стандартизованного подхода к терапии — на основе принципов доказательной медицины — и индивидуализированного с целью максимизировать эффективность лечения для конкретного больного.

Ⓐ

### Список литературы

1. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. *Арх. пат.* 2009; 71 (4): 11–18.
2. Бельмер С.В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний. *Доктор.Ру* 2004; 6: 6–9.
3. Бурчинский Г.И. Клиническая гастроэнтерология. К: Здоровье; 1978. 639 с.
4. Быков К. М., Курцин И.Т. Кортико-висцеральная теория патогенеза язвенной болезни. М: Академия медицинских наук СССР; 1952. 87 с.
5. Григорьев П.Я. Рекомендации врачу по лечению больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. М: ГМЦ МЗ РФ РГМУ МЗ РФ; 2002. 4 с.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). М: изд-во; 2004. 12 с.
7. Ивашкин В. Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. М: МЕДпресс; 2001. 85 с.
8. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М: Триада-Х; 1999. 255 с.
9. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. *РМЖ* 2002; 4 (2): 42–46.
10. Ивашкин В.Т. Школа клинициста. Язвенная болезнь – история медицины. *Мед. вестник* 2006; 9–10
11. Калинин А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению. *Фарматека* 2002; 9: 64–73
12. Комаров Ф.И. *Справочник терапевта*. М: Медицина; 1980. 656 с.
13. Кончаловский М.П. *Учебник внутренних болезней*. М.-Л.: Медгиз; 1939. 274 с.
14. Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2001; 1: 21–26.
15. Логинов А.Ф. «Маастрихт-3» – современная тактика диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. *Фарматека* 2006; 12: 46–48.
16. Полтырев С.С., Курцин И.Т. *Физиология пищеварения*. М: Высш. школа; 1980. 256 с.
17. Румянцев В.Г. Синдром раздраженного кишечника: путь к Римским критериям III. *Фарматека* 2008; 10: 16–23.
18. Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2009; 19 (2): 85–89.
19. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. *Руководства и рекомендации для семейных врачей и терапевтов* 2006; 11: 1–6.
20. Циммерман Я.С., Белоусов Ф.В., Трегубов Л.З. Состояние психической сферы больных язвенной болезнью. *Клин. медицина* 2004; 3: 37–42.
21. Abdi Y.M., Young K.A., Rampton D.S., Hardie J.M. et al. Comparison of the effects of anaerobic and micro-aerophilic incubation on resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *J Med Microbiol.* 1999; 48(4): 407–410.
22. Bizzozero G. *Über die schlauchförmigen Drüsen den Magens-Darms Kanals und die Beschungen ehres Epithelis zu dem oberflächeneptel der Scheimhaut*. *Arch. Mikr. Anat.* 1893; 42: 83–96.
23. Clouse R.E. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 52 (4) : 598–599.
24. Eaton K.A., Morgan D.R., Krakowka S. *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect.Immun.* 1989; 57: 1119–1125.
25. Grabtree J.E., Farmery S.M., Lindley J.D., Tompkins D.S. et al. CagA/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in Gastric epithelial cells. *J. Clin Pathol* 1994; 47: 945–950.
26. John C. Atherton, Martin J. Blaser. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *The Journal of Clinical Investigation.* 2009; 119(9): 2475–2487.
27. Krienitz W. *Über das Auftreten von spirocheten verschiedener form im Mageninhalt bei Carcinoma Ventriculi*. *Dtsch.med.Wschr.* 1906; 22: 872.
28. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts In the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 consensus report. *AlimentPharmacolTher* 2002; 16: 167–180.
29. Marshall B.J. *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists who Discovered Helicobacters 1892-1982*: Blackwell Publishing; 2002.
30. Marshall B.J., Goodwin C.S., Warren J.R. et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1998; 36:1437.
31. Palmer E.D. Investigation of the gastric mucous spirochetes of the human. *Gasroenterology* 1954; 27: 218–220.
32. Pang S.H., Graham D.Y. A clinical guide to using intravenous proton-pump inhibitors in reflux and peptic ulcers. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2010; 3(1): 11–22.
33. Rosenow E.S., Sanford A.N. The bacteriology of ulcer of the stomach and duodenum in men. *J.Inf.Dis.* 1915; 17: 210.
34. Salomon H. *Über das spirilliam des Sangetiermagens und sein verhalten zu den Belegzellen*. *Zbl. Bact.* 1896; 19: 433–442.
35. Steer H.W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J.Clin.Path.* 1975; 28: 639.