

МЕСТО УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

Нижевич А. А.¹, Якупова Г. М.², Еlicheва З. М.², Усманова И. З.², Ахмадеева Э. Н.¹, Сатаев В. У.¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

² Республиканская детская клиническая больница, Уфа

Нижевич Александр Альбертович

450057, г. Уфа, а/я 4894.

Тел. 8 (347) 2522228

E-mail: aanj@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) представляет собой ретроградный заброс щелочного дуоденального содержимого в полость желудка с развитием «реактивного» рефлюкс-гастрита. ДГР с клинической точки зрения подразделяется на первичный (нарушение моторики) и вторичный (в связи с оперативным вмешательством). В последние годы получены данные об успешном лечении ДГР у взрослых с помощью препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Цель работы: оценка эффективности применения УДХК для коррекции патологического ДГР в детском возрасте.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находился 71 ребенок с диспепсией (из них 59 демонстрировали признаки ДГР на эндоскопическом исследовании — I группа, а 12 служили группой контроля — II группа). Всем пациентам проведено гистологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка с определением рефлюкс-шкалы по М. Dixon и соавт. Наряду с этим проводилось мониторинг уровня общего билирубина в желудочном содержимом (границы нормы — 2,5 мкмоль/л). Все пациенты с подтвержденными данными морфологического исследования диагнозом рефлюкс-гастрита было рекомендовано лечение УДХК («Урсосан», «Промед Прага», Чехия) в дозе 10 мг/кг в сутки в течении 3 недель.

Результаты исследования. У пациентов с ДГР уровень билирубина в содержимом желудка составил $6,50 \pm 2,14$ мкмоль/л (в группе контроля — $0,80 \pm 0,14$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Рефлюкс-гастрит был верифицирован у 39 пациентов (66,1%) I группы. После проведенного лечения УДХК у 30 пациентов (50,8%) I группы уровень билирубина в содержимом желудка стал отрицателен, а у 9 оставшихся составил $0,458 \pm 0,163$ мкмоль/л.

Заключение. Препарат УДХК «Урсосан» продемонстрировал высокую эффективность в лечении ДГР и после проведения мультицентровых исследований в случае достижения положительных результатов может быть широко рекомендован в клинической практике врача-педиатра.

Ключевые слова: дуодено-гастральный рефлюкс; дети; гастрит; урсодезоксихолевая кислота

SUMMARY

Background. The enterogastric (alkaline, bile etc) reflux indicates retrograde progression of alkaline duodenal content across the stomach with damaging effect on gastric mucosa (reactive or reflux gastritis).

Enterogastric reflux can be categorized as primary (due to altered pyloric motility) and secondary (due to gastric surgery or cholecystectomy). Recently, bile reflux disease has been successfully treated with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adult patients (Özkaya M. et al., 2002).

The aim of the study was to evaluate the effects of UDCA treatment on resolution of gastric disturbances associated with primary bile reflux gastritis (BRG) in children.

Methods. We enrolled 71 symptomatic patients including 59 patients with pathological enterogastric reflux detected by endoscopy. Upper gastrointestinal endoscopy was performed at the entry of the study (before treatment) and after three weeks of treatment. Biopsy was taken from antral/fundal mucosa and analyzed at histology by using standard reflux score (G. Sobala et al., 1990) to verify the diagnosis of BRG before the treatment. For monitoring intensity of enterogastric reflux, total bilirubin concentrations in gastric content were measured by means of a currently used colorimetric method for total serum bilirubin.

Results. Diagnosis of BRG was established in 39 patients who had high reflux score (> 10). *H. pylori* infection was found in 22 children. The histologic alterations, observed from tissue biopsies of BRG patients were: mononuclear infiltration (100%), foveolar hyperplasia (61.5%), *L. propria oedema* (76.9%). All patients with BRG received UDCA treatment (10 mg/kg/day for 3 weeks). The mean value of bilirubin in gastric juice before treatment was 6.50 ± 2.14 $\mu\text{mol/l}$ in the patients with endoscopic picture of enterogastric reflux. After UDCA treatment, complete resolution of reflux signs was observed at endoscopy in 37 patients (94.8%). The mean level of total bilirubin in gastric content was reduced significantly after the treatment completion ($p < 0.001$).

Conclusions. We found demonstrative levels of total bilirubin in gastric juice in the pediatric patients with primary BRG. We finally revealed a high incidence of gastric mucosal alterations (high reflux score) in children with positive bilirubin concentration in gastric content (more than 2.5 $\mu\text{mol/L}$). UDCA treatment can alleviate enterogastric reflux, as it was shown by monitoring of bilirubin concentrations in gastric juice. The results of the study suggest that UDCA treatment is very useful therapeutic regimen for the pediatric patients with primary BRG.

Иntenсивный рефлюкс желчи и компонентов панкреатического секрета в полость желудка является наряду с *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) одним из основных этиологических факторов формирования хронического гастрита (ХГ) как в детском возрасте, так и у взрослых пациентов [1; 2]. Для обозначения данного клинического феномена в отечественной литературе чаще используется термин дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР), в зарубежной литературе — щелочной или желчный рефлюкс. В основе ДГР лежат сложные рефлекторные механизмы, вызывающие гипомоторику желудка в сочетании с «функциональной некомпетентностью» привратника на фоне усиления моторики двенадцатиперстной кишки, финалом которых является ретроградный заброс дуоденального содержимого в желудок [1; 3; 4]. Одним из важных факторов риска развития ДГР является сахарный диабет с присущими ему моторными расстройствами [5; 6]. На начальном этапе ДГР может носить защитно-приспособительный характер (в ранние утренние часы и в постпрандиальный период), однако в случае прогрессирования расстройств моторики данный физиологический феномен превращается в патофизиологический механизм формирования «реактивного» (или «химического») ХГ [1; 7; 8]. По-видимому, одним из критических факторов является избыточный рост бактериальной микрофлоры (грамнегативные бациллы и анаэробы, идентичные возбудителям денальных инфекций), вызванный снижением рН содержимого желудка [9].

Присутствие микрофлоры обуславливает переход первичных желчных кислот во вторичные (в первую очередь в хенодезоксихолевую кислоту) содержимое которых в желудочном содержимом увеличивается в 10 раз при тяжелых формах ДГР. В желудочном содержимом здоровых пациентов хенодезоксихолевая кислота практически не обнаруживается [10]. Бактерии деконъюгируют желчные кислоты превращая их в свободные, обладающие мощным токсическим эффектом в отношении эпителиоцитов желудка [9].

Под действием гидрофобных желчных кислот происходит распад полимерных структур защитного слизистого геля, покрывающего слизистую оболочку желудка (СОЖ) [11; 12], а под действием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин, увеличивающий наряду с желчными кислотами обратную диффузию H^+ -ионов [13]. Наряду с этим хенодезоксихолевая кислота (ХДК) индуцирует экспрессию Cdx^2 - и $MUC2$ -генов, являющихся, в свою очередь, индукторами формирования в СОЖ интестинальной метаплазии и канцерогенеза [14]. На связь желудочного канцерогенеза и ДГР указывали и другие зарубежные исследователи [15–17].

Рядом авторов выдвигалась точка зрения, что ДГР, возможно, является своеобразной «компенсаторной» реакцией организма на инфекцию *H.pylori* и представляет собой физиологически

обусловленный механизм супрессии хеликобактерий [1; 3]. Наряду с этим были опубликованы альтернативные исследования, демонстрирующие трехкратное снижение частоты ДГР после эрадикации *H.pylori* [18].

В педиатрии декомпенсированный ДГР, как правило, рассматривается в качестве самостоятельного первичного патологического состояния, ассоциированного в трети случаев с развитием «реактивного» *H.pylori*-негативного ХГ [19], за исключением единичных случаев, связанных с хирургическими вмешательствами (пилоростеноз и др.). С клинической точки зрения принято выделять первичный ДГР (вызванный нарушениями моторики верхних отделов пищеварительного тракта) и вторичный (индуцированный хирургическими вмешательствами, такими как гастроэктомия по Бильрот-II или холецистэктомия) [19; 20]. Принципы лечения ДГР в детском возрасте окончательно не разработаны [19]. Попытки применения в лечении ДГР ингибиторов протонной помпы потерпели крах в связи со стимуляцией ими процессов избыточного бактериального роста в желудочном содержимом и усилением деконъюгации желчных кислот и развитием вторичной мальабсорбции жиров [21]. Неэффективными оказались попытки применения диетической коррекции, антацидных препаратов, H_2 -гистаминоблокаторов, абсорбентов желчных кислот [22].

В связи с этим внимание специалистов привлекли препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), обладающие способностью нейтрализовать действие агрессивных желчных кислот на СОЖ [12; 23]. Важными свойствами УДХК являются гидрофильность и отсутствие токсических свойств. За счет этих свойств УДХК способна вытеснять гидрофобные желчные кислоты, достигая 50% их пула в крови, и оказывать цитопротективный эффект и снижать апоптоз [13]. Целью данной работы была оценка эффективности применения препарата УДХК («Урсосан», «Промед Прага», Чехия) для коррекции патологического ДГР в детском возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находился 71 ребенок в возрасте от 7 до 14 лет (из них 50 мальчиков и 21 девочка, средний возраст $10,3 \pm 1,7$ года). Все дети обратились в клинику с жалобами диспепсического характера, длящимися более 1 месяца. Из них у 59 пациентов (I группа) при проведении фиброгастроскопии были обнаружены признаки ДГР различной степени. У оставшихся 12 пациентов (II группа, контроль) признаков ДГР при эндоскопии визуально обнаружено не было.

При проведении эндоскопии использовались эндоскопы *Olympus GIF XP-E*, *Olympus GIF-M30* (Япония). При обнаружении визуальных признаков



патологического процесса в СОЖ (гиперемия, отек и т. д.) производилось взятие биопсийных фрагментов слизистой оболочки из указанных участков. При введении эндоскопа в полость желудка при помощи катетера производилось откачивание желудочного содержимого для диагностики патологического ДГР. С этой целью проводилось определение концентрации билирубина в содержимом желудка [4]. В качестве пограничного значения была использована концентрация — 2,5 мкмоль/л (cut-off point) согласно рекомендациям P. Vecchi и соавт. [24]. Первое измерение проводилось до начала лекарственной терапии, а по ее завершении проводилась повторная эндоскопия с забором желудочного содержимого. Для оценки визуальных признаков ДГР была использована эндоскопическая классификация В. С. Приходько и соавт. [25]. При изучении биопсийного материала использовалась окраска гематоксилином и эозином для оценки шкалы ХГ по Н. Mitchell и соавт. [26]. Для выявления бактериальных тел *H. pylori* была использована модифицированная окраска по Giemsa. Наряду с оценкой СОЖ по шкале воспалительных изменений исследовалась рефлюкс-шкала М. Dixon [27]. Присутствие фовеолярной гиперплазии, отека *Lamina propria* и сосудистой гиперемии градуировалось от 0 до 3 баллов и суммировалось с показателем тяжести инфильтративных изменений СОЖ клетками острого и хронического воспаления (от 0 до 3 баллов). Таким образом, при наличии рефлюкс-гастрита сумма баллов должна быть равной 11 и более (граница шкалы от 0 до 15 баллов).

Всем пациентам с морфологическими признаками хронического рефлюкс-гастрита был назначен препарат «Урсосан» («Промед Прага», Чехия) в дозе 10 мг/кг на ночь на 21 день. Пациенты с отсутствием морфологически подтвержденного рефлюкс-гастрита получали лечение с использованием препарата «Тримедат» («Валента Фарма», Россия) в возрастных дозировках сроком на 21 день. В случае верификации *H. pylori*-инфекции назначалась эрадикационная терапия, включающая де-нол (8 мг/кг в сутки), нифурател (30 мг/кг в сутки) / фуразолидон (10 мг/кг в сутки), а также амоксициллин (50 мг/кг в сутки) сроком на 10 дней. Контроль эрадикации *H. pylori* проводился с помощью стандартного дыхательного теста (Хелик-тест, АМА, Санкт-Петербург, Россия).

При проведении статистической обработки использовались *t*-тест Стьюдента, точный тест Фишера, ранговая корреляция Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интенсивность ДГР у пациентов I группы была определена следующим образом:

- ДГР I степени — 6 детей (15,4%);
- ДГР II степени — 13 детей (33,3%);
- ДГР III степени — 19 пациентов (48,7%);
- ДГР IV степени — 1 ребенок с сахарным диабетом (2,5%).

Концентрация билирубина в содержимом желудка в I группе составила в среднем $6,50 \pm 2,14$ мкмоль/л ($n = 59$). При наличии *H. pylori* инфекции ($n = 22$) средняя концентрация билирубина составила $3,52 \pm 0,13$ мкмоль/л. В группе контроля средняя концентрация билирубина в желудочном содержимом составила $0,80 \pm 0,14$ мкмоль/л. Различия между группами были достоверны ($p < 0,001$).

Рефлюкс-гастрит был верифицирован в соответствии со шкалой М. Dixon и соавт. [27] у 39 пациентов (66,1% от общего числа детей с эндоскопическими признаками ДГР). У 6 пациентов с *H. pylori*-инфекцией были обнаружены патологические признаки рефлюкс-гастрита. При сравнении морфологической картины СОЖ у пациентов с рефлюкс-гастритом и в группе контроля не было установлено достоверных различий в частоте встречаемости *H. pylori*, а также в отношении степени выраженности инфильтрации СОЖ полиморфноядерными лейкоцитами и реакции микроциркуляторного русла. В то же время важными морфологическими признаками рефлюкс-гастрита являлись фовеолярная гиперплазия, glandулярная атрофия и мононуклеарная инфильтрация (см. таблицу).

При проведении теста ранговой корреляции рефлюкс-шкалы с полуколичественной оценкой морфологической плотности колонизации СОЖ *H. pylori* связи между ними найдено не было ($r = 0,17$, $p > 0,05$). После проведенного лечения у 37 (94,87%) из 39 пациентов с морфологическими признаками рефлюкс-гастрита визуальных эндоскопических проявлений ДГР не обнаружено. У 2 пациентов (5,13%) сохранялись проявления ДГР I степени. Диспепсический синдром был купирован у 31 пациента (79,5%) в данной группе.

У пациентов I группы, не получавших «Урсосан» в связи с отсутствием морфологических признаков рефлюкс-гастрита ($n = 20$), и у детей в группе контроля ($n = 12$), получавших терапию тримебутином, полное разрешение симптомов диспепсии было отмечено у 30 детей (93,75%). При контрольном исследовании уровня билирубина в содержимом желудка после курса лечения препаратом «Урсосан» отсутствие билирубина отмечено у 30 пациентов (50,8%). У 9 оставшихся детей в этой группе определялась средняя концентрация билирубина $0,458 \pm 0,163$ мкмоль/л, свидетельствующая о полной ликвидации патологического ДГР. Средний уровень билирубина в желудочном содержимом после лечения был достоверно ниже, чем до начала терапии ($p < 0,001$). Эрадикация *H. pylori* инфекции достигнута у 20 детей (90,9%).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что ДГР представляет собой этиологически важный фактор формирования ХГ в детском возрасте.

СРАВНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СОЖ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

Признак	I группа (n = 39)	II группа (n = 12)	p, тест Фишера
Фовеолярная гиперплазия	24	—	0,0001
Гландулярная атрофия	7	1	0,386
Отек <i>Lamina propria</i>	30	2	0,0003
Вазодилатация/гиперемия	11	2	0,348
Мононуклеарная инфильтрация	39	5	0,000007
Инфильтрация ПМЯ-лейкоцитами	6	1	0,471
Интестинальная метаплазия	9	—	0,069
<i>H. pylori</i>	17	5	0,588

H. pylori-инфекция является, по-видимому, в данном случае кофакторной патологией, осложняющей течение части случаев билиарного рефлюкс-гастрита у детей. С нашей точки зрения, для мониторинга интенсивности ДГР в детском возрасте целесообразно наряду с морфологическими методами исследования определять содержание билирубина в содержимом желудка. На целесообразность данного подхода указывают зарубежные исследователи, отмечающие в своих работах ограниченное значение эндоскопических и гистологических критериев верификации «дуоденогастральной рефлюксной болезни» [28]. В то же время нельзя отрицать важность морфологического метода диагностики рефлюкс-гастрита, позволяющего четко определить группу пациентов нуждающихся в проведении этиотропной терапии. Наиболее информативными морфологическими критериями «реактивного» ДГР-ассоциированного гастрита у детей являются, согласно нашим данным, фовеолярная гиперплазия, наличие glandулярной атрофии и мононуклеарная инфильтрация СОЖ. На это указывали и зарубежные исследователи, изучавшие ДГР-ассоциированную патологию у взрослых [2; 29; 30]. Эту информацию подтверждают и экспериментальные исследования на лабораторных животных [31].

УДХК является апробированным средством лечения билиарных рефлюкс-гастритов у взрослых, развивающихся после холецистэктомии

и резекции желудка по методу Бильрот [13]. Молекулярные механизмы цитопротективного эффекта УДХК в отношении эпителиоцитов желудка окончательно не расшифрованы. Однако на сегодняшний день доказано стимулирующее влияние УДХК на образование в СОЖ эпидермального ростового фактора [32] и торможение апоптоза [33]. По-видимому, именно последний механизм обуславливает разрешение мононуклеарной инфильтрации СОЖ при билиарном гастрите после лечения препаратом УДХК [34]. В то же время роль УДХК в лечении первичного билиарного рефлюкс-гастрита в детском возрасте остается малоизученной.

Наше пилотное исследование демонстрирует высокую эффективность препарата УДХК «Урсосан» в коррекции ДГР у детей. Полагаем, что в настоящее время назрела насущная необходимость в проведении широкомасштабных мультицентровых исследований данной проблемы в регионах РФ. Проведение такого исследования обусловлено не только широкой распространенностью данной патологии в детском возрасте, но и ее потенциальной связью с желудочным канцерогенезом [1; 16].

Авторы от всей души благодарят проф. R. L. Sidebotham и проф. Н. О'Connor (Великобритания) за неоценимую помощь, оказанную в период написания статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сашенкова Т. П. Дуоденогастральный рефлюкс у детей / Т. П. Сашенкова, А. В. Новикова, Л. Зевазе // ВОМД. — 1991. — № 2. — С. 10–13.
2. Chen S-L. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis / S-L. Chen, J-Z. Mo, Z-J. Cao et al. // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, No. 18. — P. 2834–2837.
3. Sidebotham R. L. Pyloric incompetence and gastroduodenal hypomotility. A possible role in *Helicobacter pylori*-associated disease / R. L. Sidebotham, N. K. Dhir, A. W. Harris, J. H. Baron // Gastroenterol. Int. — 1996. — Vol. 9, No. 3. — P. 1–10.
4. Белоусов С. С. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс / С. С. Белоусов, С. В. Муратов, А. М. Ахмад. — Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2005. — 119 с.
5. Vere C. C. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis / C. C. Vere, S. Cazacu, V. Comanescu et al. // Rom. J. Morphol. Embryol. — 2005. — Vol. 46, No. 4. — P. 269–274.
6. Malecki M. Reactive gastritis in patients with diabetics with dyspeptic symptoms / M. Malecki, A. I. Bień, D. Galicka-Latała et al. // Przegł Lek. — 1996. — Vol. 53, No. 7. — P. 540–543.
7. Dai F. Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring / F. Dai, J. Gong, R. Zhang et al. // World. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 8, No. 2. — P. 382–384.
8. Mackie C. Enterogastric reflux and gastric clearance of refluxate in normal subject and in patients with and without bile vomiting following peptic ulcer surgery / C. Mackie, G. Hulks, A. Cuschieri // Ann. Surg. — 1986. — Vol. 204, No. 5. — P. 537–542.
9. Zhang C. Effects of bile reflux and intragastric microflora changes on lesions of remnant mucosa after gastric operation / C. Zhang, Z-K. Liu, P-W. Yu // World. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10, No. 10. — P. 1537–1539.

10. Cabrol J. Bile reflux in postoperative alkaline reflux gastritis / J. Cabrol, X. Navarro, J. Sancho et al. // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 211, No. 2. — P. 239–243.
11. Вахрушев Я.М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никишина // *Рос. гастроэнтерол. журн.* — 1998. — № 3. — С. 22–29.
12. Muraca M. Protective effect of tauroursodeoxycholate against acute gastric mucosal injury unduced by hydrophobic bile salts / M. Muraca, E. Zanusso, V. Cianci et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41, No. 6. — P. 1181–1182.
13. Лапина Т.Л. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко // *РЖГГК.* — 2007. — № 6. — С. 51–57.
14. Xu Y. Bile acids induce Cdx² expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells / Y. Xu, T. Watanabe, T. Tanigawa et al. // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2010. — Vol. 46. — P. 81–86.
15. Mac Dowall J.E. Cell proliferation in type C gastritis affecting the intact stomach / J.E. Mac Dowall, P. Willis, R. Prescott et al. // *J. Clin. Pathol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 784–787.
16. Dixon M.F. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia / M. F. Dixon, N. P. Mapstone, P. M. Neville et al. // *Gut.* — 2002. — Vol. 51. — P. 351–355.
17. Sobala G.M. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa / G. M. Sobala, H. J. O'Connor, E. P. Dewar et al. // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.
18. Ladas S.D. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* and bile induced injury to gastric epithelium / S.D. Ladas, J. Katsogridakis, H. Malamou et al. // *Gut.* — 1996. — Vol. 8. — P. 15–18.
19. Hermans D. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents / D. Hermans, E. M. Sokal, J. M. Collard et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 162, No. 9. — P. 598–602.
20. De Corso E. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection / E. De Corso, S. Baroni, S. Agostino et al. // *Ann Surg.* 2007. — Vol. 245, No. 6. — P. 880–885.
21. Shindo K. Omeprazole induces altered bile acid metabolism / K. Shindo, M. Machida, M. Fukumura et al. // *Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 266–271.
22. Bondurant F.J. Bile reflux gastritis / F.J. Bondurant, K.I. Maull, H.S. Nelson, S.H. Silver // *South. Med. J.* — 1987. — Vol. 80, No. 2. — P. 161–165.
23. Piepoli A.L. Tauroursodeoxycholic acid reduces damaging effects of taurodeoxycholic acid on fudus gastric mucosa / A.L. Piepoli, R. Caroppo, R. et al. Armentano // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2002. — Vol. 110, No. 3. — P. 197–202.
24. Bechi P. Are there alternative methods for measuring 'bile' reflux? / P. Bechi, F. Pucciani, F. Baldini et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38, No. 7. — P. 1297–1306.
25. Приходько В.С. Эндоскопические и ультразвуковые аспекты диагностики дуоденогастрального рефлюкса у детей / В.С. Приходько, М.Н. Ермолаев, Г.Р. Муратов, Я.Е. Лысков // Тезисы докл. Всес. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии», 3–4 апреля 1990. — Горький, 1990. — С. 228–230.
26. Mitchell H.M. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis / H.M. Mitchell, T.D. Bohane, V. Tobias et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1993. — Vol. 16, No. 2. — P. 120–125.
27. Sobala G.M. Reflux gastritis in the intact stomach / G.M. Sobala, R. F. G. King, A. T. R. Axon, Dixon M.F. // *J. Clin. Pathol.* — 1990. — Vol. 43. — P. 303–306.
28. Stein H.J. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease / H. J. Stein, T. C. Smyrk, T. R. DeMeester et al. // *Surgery.* — 1992. — Vol. 112, No. 4. — P. 796–803.
29. Dixon M.F. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? / M. F. Dixon, H. J. O'Connor, A. T. R. Axon et al. // *J. Clin. Pathol.* — 1986. — Vol. 39. — P. 524–530.
30. Dixon M.F. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection / M. F. Dixon // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29 (suppl. 201). — P. 7–10.
31. Song Y.X. Role of bile in rat gastric mucosal injury due to duodenogastric reflux / Y.X. Song, J. Gong, J. T. Wu, J. Geng // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2008. — Vol. 28, No. 7. — P. 1219–1222.
32. Ozkaya M. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis / M. Ozkaya, A. Erten, I. Sahin et al. // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 13, No. 4. — P. 198–202.
33. Martinez J.D. Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation / J. D. Martinez, E. D. Stratagoules, J. M. LaRue et al. // *Nutr. Cancer* — 1998. — Vol. 31, No. 2. — P. 111–118.
34. da Silva J.C. N. Ursodeoxycholic acid does not interfere with *vivo Helicobacter pylori* colonization / J.C. N. da Silva, J.M. R. Zeitune, A.M. Sipahi et al. // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo.* — 2000. — Vol. 55, No. 6. — P. 201–206.