



ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И., Гречушников В.Б., Андреев Н.Г.

Московский государственный медико-стоматологический университет.

Самсонов Алексей Андреевич

E-mail: aleksey.samsonov@gmail.com.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Уточнить эффективность четырехкомпонентной схемы первой линии, включающей ИПП, висмута трикалия дицитрат, кларитромицин и амоксициллин, в лечении инфекции *H. pylori*.

Материал и методы. В исследование были включены 74 пациента с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК, ассоциированными с *H. pylori*. Все обследованные были разделены на две группы. Пациенты первой группы (42 человека) в течение 10 дней получали висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сут, эзомепразол 20 мг 2 раза в сут, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут и кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. Больные второй группы (32 человека) в течение 7 дней получали омепразол 20 мг 2 раза в сут, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут и кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. Эффективность эрадикации оценивалась через 4 недели после окончания лечения с помощью уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

Результаты. Болевой синдром в первой группе был купирован у 83,3% пациентов к 5-му дню, у 16,6% — к 7-му дню от начала лечения. Во второй группе боль была купирована к 5-му дню лечения в 75% случаев, а у 25% больных она сохранялась до 8–10-го дня. К 21-му дню лечения рубцевание язв и эпителизация эрозий были зарегистрированы у 100% больных в обеих группах. Эффективность антихеликобактерной терапии составила 95,2 и 71,8% в первой и второй группах соответственно ($p < 0,039$). Не было зафиксировано нежелательных реакций, повлекших за собой прекращение лечения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности изученной схемы, которая может быть рекомендована в качестве терапии первой линии, особенно в популяции лиц с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину.

Ключевые слова: язвенная болезнь; *H. pylori*; антихеликобактерная терапия; Маастрихт IV; висмута трикалия дицитрат.

SUMMARY

The purpose of research: To specify the effectiveness of quaternary scheme of the first line, including proton pump inhibitor, bismuth, clarithromycin and amoxicillin in the treatment of *H. pylori* infection.

Materials and methods. There were 74 patient with erosive and ulcerative damage of stomach and dodecadactylon associated with *H. pylori* included in the taking part in the research. Patients of the first group (42 persons) during 10 days were treated with bismuth 240 mg 2 times per day, esomeprazole 20 mg 2 times per day, amoxicillin 1000 mg 2 times per day and clarithromycin 500 mg times per day. Patients of the second group (32 persons) during 7 days were treated by omeprazole 20 mg 2 times per day, amoxicillin 1000 2 times per day and clarithromycin 500 mg 2 times per day. The effectiveness of eradication were estimated in a 4 weeks after termination of treatment with the help of urea breath testing and histopathological examination of mucous coat of stomach biopsy material.

Results. In the first group pain syndrome was arrested among 83.3% of patients at the day 5, among 16.6% at the day 7 from the beginning of the treatment. In the second group pain was arrested at the day 5 in 75% of cases but 25% of patients had pain up to days 8–10. At the 21st day of the treatment cicatrisation of ulceration was registered among 100% of patients of both groups. The effectiveness of the antihelicobacter therapy equal to 95.2 and 71.8 % in the first and the second group respectively ($p < 0.039$). The were not registered any adverse effects that caused termination of the treatment. Conclusion. The received data are show the high effectiveness of studied scheme, which can be recommended as therapy of the first line, especially in the population of persons with extensive resistance of *H. pylori* to clarithromycin.

Keywords: peptic ulcer; *H. pylori*; antihelicobacter therapy; Maastricht IV, bismuth.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день антихеликобактерная терапия прочно вошла в отечественные и международные рекомендации как «золотой стандарт» лечения целого ряда распространенных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1–3].

Успешная эрадикация данного микроорганизма позволяет решить клинические проблемы, ранее считавшиеся труднопреодолимыми. Значительно снижается частота рецидивов и осложнений язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), купируются явления хронического воспаления при хроническом гастрите, тормозят, а возможно, и регрессируют явления атрофии слизистой оболочки в теле желудка. У пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, снижается риск развития осложненных и неосложненных язв. У лиц, перенесших хирургическое (субтотальная гастрэктомия) или эндоскопическое лечение неоплазии желудка, уменьшается вероятность метакронного рака данного органа [1].

Одновременно расширяются показания для проведения антихеликобактерной терапии. В IV Мaaстрихтском соглашении закреплены положения о необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у пациентов с железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B₁₂ [1].

На этом фоне главной проблемой выглядит постепенное снижение эффективности

антихеликобактерной терапии как при проведении исследований, так и в реальной клинической практике. В первую очередь это относится к наиболее широко применяемой тройной схеме первой линии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Уровень эрадикации при ее использовании уже не достигает минимально установленного стандарта в 80–90%. По данным клинических исследований, в ряде регионов этот показатель составляет менее 70% [4].

Существует целый ряд причин, снижающих эффективность стандартной трехкомпонентной схемы: низкая приверженность лечению со стороны пациентов, нежелательные реакции, связанные с лекарственной терапией, особенности фармакодинамики ИПП, высокая бактериальная нагрузка, инфицированность определенными штаммами *H. pylori*, курение. Однако, без сомнения, наиболее важным фактором является неуклонный рост уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину [1; 5]. Этому способствуют назначение неадекватной антихеликобактерной терапии с недостаточной длительностью лечения, неправильной комбинацией и низкими дозами препаратов, бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных средств по другим показаниям [6].

В Европе общий уровень резистентности к кларитромицину к 2009 году составлял 17,6% [1]. В большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы этот показатель уже превышает 20%, и лишь в Северной Европе он не перешел порог 10% [1; 7]. В России складывается такая же неблагоприятная

ситуация. В 2006 году в Москве и Санкт-Петербурге резистентные штаммы *H. pylori* выявлялись у 19,3 и 28% обследованных соответственно [8; 9]. В 2008–2009 годах в Санкт-Петербурге их доля возросла до 40–66% [10; 11].

В соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского соглашения выбор схемы эрадикационной терапии первой линии должен определяться по уровню резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину менее 15%, может использоваться стандартная трехкомпонентная терапия с кларитромицином. Возможной альтернативой является классическая четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута.

Если же чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до назначения лечения не определялась, а резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15%, тройную терапию назначать не следует. В этом случае имеет смысл отдать предпочтение квадротерапии на основе висмута трикалия дицитрата.

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендованной эмпирической терапией первой линии является четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута. Если препараты висмута недоступны, можно назначить видоизмененный вариант терапии первой линии, так называемую последовательную терапию. Данная схема включает назначение на первые 5 дней ИПП и амоксициллина, а на оставшиеся 5 дней амоксициллин заменяется на кларитромицин и метронидазол/тинидазол [1].

Одновременно был предложен ряд способов по увеличению эффективности стандартной тройной терапии [1; 3; 12; 13]:

- Назначение высоких (удвоенных) доз ИПП два раза в сутки (повышает эффективность лечения на 6–10%).
- Увеличение продолжительности трехкомпонентной терапии с 7 до 10–14 дней (повышает частоту эрадикации на 5%).
- Добавление к тройной терапии висмута трикалия дицитрата (увеличивает эффективность лечения на 15–20%).
- Включение в схемы пробиотика *Saccharomyces boulardii*.
- Подробное разъяснение пациенту всех особенностей антихеликобактерной терапии.

Наиболее перспективным способом повышения эффективности антихеликобактерной терапии первой линии является добавление к стандартной комбинации ИПП, кларитромицина и амоксициллина висмута трикалия дицитрата. В последнее время появились обнадеживающие данные, свидетельствующие о преодолении резистентности *H. pylori* к кларитромицину при применении данной четырехкомпонентной схемы. Ее назначение при

четырнадцатидневном режиме лечения позволяет достигнуть эрадикации *H. pylori* у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов данной бактерии лечение оказывается успешным в 84,6% случаев, что является вполне приемлемым результатом [14].

Следует отметить, что висмута трикалия дицитрат обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori* среди всех препаратов висмута. Он хорошо растворяется в водной среде желудочного сока и способен сохранять высокую активность при любом уровне желудочной секреции. Препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами. Это свойство позволяет уничтожать внутриклеточно расположенные бактерии. Существенным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута [15; 16].

Антихеликобактерный эффект висмута трикалия дицитрата связан с целым рядом механизмов: преципитация на мембране вегетативных и кокковых форм *H. pylori* с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма, подавление адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам слизистой оболочки, уменьшение подвижности бактерии в слое желудочной слизи [16–18].

Преимущество использования висмута трикалия дицитрата для лечения хеликобактер-ассоциированной патологии связано и с его цитопротективными и противовоспалительными свойствами. Препарат создает на поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Показано, что ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия [19; 20].

Продемонстрирован выраженный антиоксидантный эффект висмута трикалия дицитрата, подавляющего перекисное окисление липидов и защищающего ДНК от воздействия активных форм кислорода. На этом фоне может снижаться риск возникновения мутаций в клетках эпителия, инициирующих опухолевый рост [21].

Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина E_2 , что потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Препарат препятствует дегенерации слизистого слоя, предохраняет от разрушения и фиксирует в области повреждений эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов [17; 18; 22].

Опираясь на приведенные данные, нами было проведено собственное исследование эффективности новой четырехкомпонентной схемы терапии

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Количество пациентов	Первая группа	Вторая группа
	42	32
Пол (мужчины/женщины)	20/22	15/17
Возраст, лет	42,2	39,7
Длительность заболевания, лет	4,1	4,5

первой линии у пациентов с ЯБ и эрозивным гастритом, ассоциированными с *H. pylori*.

Цель исследования — уточнить эффективности новой четырехкомпонентной схемы первой линии, включающей ИПП, висмута трикалия дицитрат, кларитромицин и амоксициллин, в лечении инфекции *H. pylori* у пациентов с эрозивно-язвенным поражением желудка и ДПК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 74 пациента с ЯБ ДПК и эрозивным гастритом, ассоциированными с *H. pylori*. Критериями исключения служили возраст менее 18 лет, ранее проводимая антихеликобактерная терапия, предшествующий прием антибиотиков, ИПП и висмута в течение четырех последних недель, нежелательные реакции на прием препаратов, входящих в схемы эрадикации, в анамнезе, беременность, лактация, предшествующие оперативные вмешательства на желудке, тяжелые сопутствующие заболевания.

В начале наблюдения все больные проходили комплексное обследование, включавшее подробный сбор жалоб, анамнеза, объективное исследование, традиционные лабораторные тесты. До начала лечения выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией и ¹³C-уреазный дыхательный тест. Инфекция *H. pylori* была верифицирована по результатам уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка с окраской по Граму.

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (основную) было включено 42 человека с неосложненной ЯБ ДПК в фазе обострения и эрозивным гастритом, которые получали модифицированную схему эрадикационной первой линии: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) 240 мг × 2 раза в сутки, амоксициллин (флемоксин солютаб) 1000 мг × 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 10 дней. Во вторую группу (сравнения) вошло 32 человека с неосложненной ЯБ ДПК в фазе обострения. Пациентам данной группы на 7 дней была назначена классическая тройная терапия первой линии: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (флемоксин солютаб) 1000 мг × 2 раза в сутки,

кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Далее, до 21-го дня от начала лечения (контрольный срок для оценки эпителизации эрозивно-язвенных дефектов) и в течение последующего времени до контроля эрадикации, больные получали только диетотерапию. Обе группы сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (см. табл.).

Эффективность лечения оценивалась по динамике болевого и диспепсического синдромов, эпителизации эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки и достижению эрадикации инфекции *H. pylori*. Контрольная ЭГДС проводилась на 21-й день наблюдения и по прошествии 28 дней после окончания лечения. Критерием эрадикации служили отрицательные результаты уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов из антрального отдела и тела желудка, которые проводились через четыре недели после последнего дня приема препаратов. Кроме этого, регистрировались нежелательные реакции, возникающие на фоне антихеликобактерной терапии.

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica*. Для оценки качественных признаков использовался критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исходных данных обследования выявил, что ведущей жалобой был умеренный или выраженный болевой абдоминальный синдром, который регистрировался у 95,2% пациентов в первой группе и 96,8% во второй. У 73,8 и 78,1% больных первой и второй групп соответственно отмечался комплекс симптомов желудочной диспепсии.

Полный курс антихеликобактерной терапии прошли все пациенты. Ни в одном случае не было зафиксировано нежелательных реакций, повлекших за собой необходимость прекратить лечение. У трех обследованных в первой группе (7,1%) и двух — во второй (6,2%) был зарегистрирован умеренный диарейный синдром, который купировался самостоятельно в течение недели после окончания эрадикации.

На фоне терапии болевой синдром в первой группе купирован у 83,3% пациентов к 5-му дню, а у 16,6% — к 7-му дню от начала лечения. Во

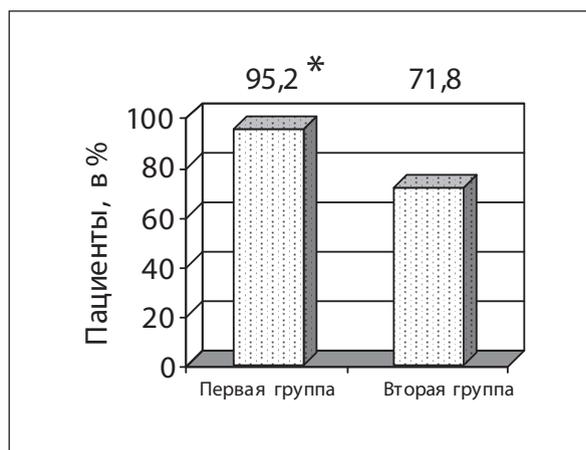


Рис. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой и второй групп

* $p < 0,039$ — статистически значимые различия между первой и второй группой.

второй группе абдоминальная боль купирована к 5-му дню лечения в 75% случаев, а у 25% больных она сохранялась до 8–10-го дня от начала приема препаратов. Явления желудочной диспепсии полностью перестали беспокоить пациентов первой и второй групп к 4–6-му и 7-му дню лечения соответственно.

К 21-му дню лечения полное рубцевание язв и эпителизация эрозий зарегистрированы у 100% больных в обеих группах. Следует отметить, что в группе сравнения в 28,1% случаев оставались эндоскопически выявляемые явления перифокальной гиперемии вокруг послеязвенного рубца, а у двух пациентов (6,2%) — и в антральном отделе желудка. Данные явления у последних двух больных сохранялись и ко времени контроля эрадикации.

Эрадикация *H. pylori* в первой группе была достигнута у 95,2% пациентов, тогда как во второй группе этот показатель был статистически значимо меньшим и составил 71,8% ($p < 0,039$) (см. рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В целом представленные результаты о проценте эрадикации *H. pylori* при применении новой 10-дневной четырехкомпонентной схемы согласуются с имеющимися литературными данными. Так, в исследовании Q. Sun эффект от проведенной 14-дневной квадротерапии составил 93,7%, а от 7-дневной — 80% [14]. По мнению P. Malfertheiner, добавление висмута трикалия дицитрата к препаратам классической тройной схемы позволяет

сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов бактерии, компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с высокой антихеликобактерной активностью [14].

В России данная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза [2]. Стоит добавить, что благодаря выраженным цитопротективным и противовоспалительным свойствам висмута она показана не только при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК, но и при хроническом хеликобактерном гастрите, для купирования явлений воспаления и предотвращения прогрессирования атрофии. Висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии, что может служить важнейшей мерой профилактики такого широко распространенного онкологического заболевания, как рак желудка.

Таким образом, включение висмута трикалия дицитрата в состав тройной схемы лечения инфекции *H. pylori* первой линии позволяет успешно купировать клинические проявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны уже в первую неделю лечения. Использование изученной схемы эрадикационной терапии дает возможность добиться полного заживления эрозивно-язвенных дефектов, а также уменьшить степень воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК к 21-му дню от начала лечения. Отмечена статистически значимая эффективность десятидневной антихеликобактерной терапии в составе висмута трикалия дицитрата, эзомепразола, амоксициллина и кларитромицина (95,2% эрадикации) по сравнению с классической тройной терапией (71,8% эрадикации). По-видимому, препарат висмута является ключевым компонентом, определяющим успех данной терапевтической схемы, достигаемый благодаря его синергизму с антибиотиками в условиях эффективной кислотной супрессии. Его применение в комбинации с компонентами классической тройной терапии позволяет продолжить использование антибиотиков первой линии, несмотря на постоянный рост числа штаммов *H. pylori* устойчивых к кларитромицину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV // Florence Consensus Report. Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.
2. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 5. — С. 113–118.
3. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 1. — С. 87–89.
4. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143–1153.
5. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1374–1384.
6. Захарова Н.В. Пути повышения эффективности и безопасности схем эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 3. — С. 45–51.
7. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1502.
8. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопр. совр. педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 46–50.
9. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клин. мед. — 2006. — Т. XIV. — С. 39–46.
10. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2008. — № 2, приложение 1. — С. 18–19.
11. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 5. — С. 73–76.
12. Malfertheiner P. Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7. — P. 538–539.
13. Лазебник Л.Б. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 2. — С. 3–7.
14. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-Day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. — 2010. — Vol. 15. — P. 233–238.
15. Bianchi R., Dajani E., Casler J. Gastric anti-ulcer and antisecretory effects of bismuth salts in the rat // Pharmacologist. — 1980. — Vol. 22. — P. 168A.
16. Malfertheiner P, Nilius M. Bismuth preparations // Goodwin C. & Worsley B. (eds): *Helicobacter pylori*. Biology and Clinical practice. — Boca Raton, CRC Press, 1993. — P. 351–364.
17. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
18. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 3. — С. 12–16.
19. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 5. — С. 40–49.
20. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // Dig Dis Sci. — 2004. — Vol. 49. — P. 370–378.
21. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // Dig Dis Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 2419–2428.
22. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 5. — С. 75–80.