

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Оробей Ю. А.¹, Лазебник Л. Б.¹, Николаева Э. И.², Селиванова Г. Б.²

¹ ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

² Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова, Москва

Оробей Юлия Александровна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: Orobey71@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии являются актуальной и многоплановой проблемой уже много лет. Отмечена явная связь осложненного течения язвенной болезни с различными факторами риска, такими как табакокурение, злоупотребление алкоголем, бесконтрольным и длительным приемом ulcerогенных средств (НПВП, антикоагулянты, антиагреганты и др.), обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori*, тяжелой сопутствующей патологией других органов и систем. Знание влияния взаимодействия факторов риска на развитие гастродуоденального кровотечения язвенной этиологии позволит своевременно разработать комплекс лечебных мероприятий, направленных на предотвращение этого грозного осложнения.

Ключевые слова: осложнение; гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии; факторы риска, взаимодействие.

SUMMARY

Bleedings of an ulcerative aetiology are an actual and multiplane problem many years. Obvious communication of the complicated current of a peptic ulcer with various risk factors, such as a tobacco smoking, abusing alcohol, uncontrolled and long reception of ulcerogenic agents (NSAID, anticoagulants etc.), mucosa of stomach *H. pylori*, is noted by a serious accompanying pathology of other organs and systems. The knowledge of influence of interaction of the facts of risk on development bleedings of an ulcerative aetiology, will allow to develop in due time the complex of medical actions referred on prevention of this terrible complication.

Keywords: complication; bleedings of an ulcerative aetiology; risk factors; interaction.

Язвенная болезнь — одно из самых наиболее распространенных заболеваний системы органов пищеварения. Несмотря на то что в последние годы, по данным Департамента здравоохранения Москвы, отмечена тенденция к снижению распространенности и частоты обострений заболевания (1998 г. — 1824, 2000 г. — 1780, 2004 г. — 1390, 2007 г. — 1226 случаев на 100 тысяч населения), частота осложнений язвенной болезни, таких как кровотечение, перфорация, пенетрация, по-прежнему остается на высоком уровне, а частота кровотечений имеет тенденцию к нарастанию. Согласно данным зарубежных и отечественных авторов, показатель летальности от кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет от 7 до 12% [1–3].

Основными причинами возникновения гастродуоденальных кровотечений являются осложненное

течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [2; 4] и язвы, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5].

Факторов, влияющих на возникновение гастродуоденального кровотечения признано много, среди них табакокурение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori*, прием антиагрегантов и антикоагулянтов, прием НПВП, тяжелая сопутствующая соматическая патология, пожилой возраст [4; 6–8].

По данным литературы, наиболее частыми и социально значимыми являются мужской пол, табакокурение, злоупотребление алкоголем.

Но в литературе последних лет имеются в основном лишь ссылки на факторы риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не предоставлены данные анализа,

направленного на выявление взаимосвязи между этими факторами риска [1; 2; 4].

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось выявление причин и факторов риска, влияющих на развитие гастродуоденальных кровотечений, на основании ретроспективного анализа историй болезни всех больных, поступивших с направительным диагнозом «Желудочно-кишечное кровотечение» в один из крупных многопрофильных стационаров Москвы. Для обработки историй болезни была разработана анкета. Ретроспективный анализ историй болезни проведен за период с января по декабрь 2007 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2007 г. в хирургические отделения городской клинической больницы № 15 Департамента здравоохранения Москвы поступило 152 больных с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), обусловленным эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки». Больные были распределены по половому признаку, возрасту, социальному статусу. Мужчин было 111, женщин — 41. Данные анализа представлены в *табл. 1*.

Анализируя данные *табл. 1*, можно сделать вывод, о том, что среди поступивших больных преобладали мужчины различных возрастных групп трудоспособного возраста. Максимальное количество женщин отмечено в возрастной категории 31–50 лет — 12 (17%).

Из общего количества поступивших 9 (5,9%) были учащимися, 24 (15,7%) — рабочими, 64 (42,1%) — служащими на разных предприятиях, 7 (10%) человек не работали, 48 (31,5%) — пенсионеры, имеющие группу инвалидности, из них 3 (4,2%) — инвалиды Великой Отечественной войны (*табл. 2*). Работоспособное население составляло более 65% всех больных с ЖКК.

Таким образом, основное количество обследуемых составляли рабочие, служащие и пенсионеры.

Независимо от характера жалоб все обследуемые лица с целью выявления основных факторов риска желудочно-кишечных кровотечения подлежали анкетированию.

Анкета разработана для выявления факторов риска развития острого гастродуоденального кровотечения язвенной этиологии (ОГДЯК). Анкета содержала 46 вопросов и состояла из двух частей: основной части, где содержались общие вопросы, касающиеся антропометрических данных, социального статуса; приверженности к соблюдению режима питания, наличия вредных привычек (табакокурение, злоупотребление алкоголем), которые были подробно разобраны. Большой блок вопросов уделен язвенному анамнезу (наличие язвенной болезни, течение, схемы лечения), наличие сопутствующей патологии различных органов и систем, приему лекарственных средств, в том числе НПВП и антикоагулянтов. Часть вопросов касалась осложнения язвенной болезни — ОГДЯК (когда возникло, признаки кровотечения и др.). Кроме того, имелось приложение к анкете, содержащее данные медицинской документации, касающиеся ОГДЯК (где проводилось ЭГДС, степень кровопотери, остановка кровотечения, оперативное пособие и др.). Кроме того, проведен анализ данных клинического, лабораторного и инструментального обследования, а также тактики лечения пациентов на основании историй болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным анкетирования выявлено, что из всей группы обследуемых 72 (47,3%) больных злоупотребляли алкоголем, из них крепкие алкогольные напитки употребляли 57 (37,2%) человек. Отрицали

Таблица 1

ВОЗРАСТНАЯ И ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ								
Возраст, лет	18–30 лет		31–50 лет		51–70 лет		Старше 71 года	
Пол	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Количество (%)	8 (11,4%)	0	14 (20%)	12 (17%)	14 (20%)	3 (4,2%)	13 (18,5%)	6 (8,5%)

Таблица 2

СОЦИАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ЖКК	
Социальный статус	Количество (%)
Учащиеся	9 (5,9%)
Рабочие	24 (15,7%)
Безработные	7 (10%)
Пенсионеры	48 (31,5%)
Инвалиды Великой Отечественной войны	3 (4,2%)

употребление алкоголя 80 (52,6%) больных. Наличие такой вредной привычки, как табакокурение, отметили 68 (44,7%) больных.

Кроме того, анализировалось наличие сопутствующей патологии, которая выявлена у 109 (71,7%) больных, а именно:

— заболевания сердечно-сосудистой системы — 44,7% больных (превалировала ишемическая болезнь сердца: стенокардия разных функциональных классов, атеросклеротический и /или постинфарктный кардиосклероз, различные нарушения ритма и проводимости);

— патология центральной и периферической нервной системы — 8,5% больных;

— патология опорно-двигательного аппарата — 34,2% больных;

— заболевания желудочно-кишечного тракта неязвенной этиологии выявлены в 81,5% (цирроз печени — 3,3%, гепатиты неуточненной этиологии — 15,7%, хронический холецистит — 23,6%, панкреатит — 28,9%);

— HCV-AT выявлены в 7,2% случаев, HBs-Ag — в 2%. ВИЧ-инфицирован 1 больной, выявлена положительная RW (4+) у одного больного.

Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (преимущественно диклофенак, вольтарен в инъекциях) получали 18% человек, причем самостоятельно, без консультации со специалистами — 10%. Курс лечения составлял в среднем 7 дней, более длительный прием препаратов был обусловлен травмами и более тяжелыми обострениями хронических заболеваний периферической нервной системы.

По поводу сопутствующей сердечно-сосудистой патологии 17% больных принимали гипотензивные препараты и антикоагулянты.

Подробно анализировался язвенный анамнез, результаты которого представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что язвенный анамнез прослеживается у 50% больных, в основном локализация язвенного процесса отмечалась в двенадцатиперстной кишке (77,6%). На первом месте из осложнений присутствовало кровотечение — 63,6%, на втором перфорация — 36,3%.

Среди каналов поступления больных в стационар можно выделить следующие: бригадой

скорой помощи госпитализировано 137 (90,1%) больных, из них с направительным диагнозом ЖКК — 127 (83,5%), с другими направительными диагнозами — 10 (6,5%) больных. Направительные диагнозы были разнообразны (гипертоническая болезнь, острый холецистит, пневмония и др., что, скорее всего, было связано со стертой клиникой ЖКК или давностью его развития). Самоотком поступило 15 (9,8%) больных.

Общеклиническое обследование включало подробный анализ анамнеза, жалоб, данные физикального и лабораторного обследования больных. При поступлении 73 (48%) больных предъявляли жалобы на слабость, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, тошноту, рвоту «кофейной гущей», черный стул. У 79 (51,2%) больных рвоты не было. При пальцевом исследовании прямой кишки мелена выявлена у 121 (79,6%) больных.

Первичная, экстренная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнена в течение первых часов после поступления в стационар 142 (93,4%) больным. Эндоскопическое исследование проводилось фиброволоконными аппаратами фирм *Pentax* и *Olympus* после необходимой подготовки больного к исследованию: коррекции гемодинамических нарушений и непосредственной подготовки больного к ЭГДС, остальным больным ЭГДС проведена спустя 1–2 суток, так как у больных имелись другие направительные диагнозы и в момент поступления не было выявлено признаков ЖКК. После выявления источника кровотечения его оценивали в соответствии с классификацией J. A. Forrest (1974).

По данным ЭГДС, локализация язвенного дефекта выявлена в желудке в 45 (29,6%) случаях, в ДПК — 92 (60,5%), сочетанное язвенное поражение желудка и ДПК выявлено в 15 (9,8%) случаях. Кроме того, выявлено сочетание язвенного поражения с эрозиями пищевода, желудка, ДПК — у 87 (42,857,2%) больных, с синдромом Меллори — Вейса — у 5 (3,2%) больных.

Кровотечение, согласно классификации J. A. Forrest (1974), легкой степени наблюдалось у 56 (36,8%) больных, средней степени тяжести — у 69 (45,3%), у 26 (17,1%) — тяжелой степени.

Таблица 3

ЯЗВЕННЫЙ АНАМНЕЗ ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ	
Патология	Количество больных (%)
Язвенная болезнь желудка	12 (15,7%)
Язвенная болезнь ДПК	59 (77,6%)
Язвенная болезнь желудка и ДПК	5 (6,5%)
Кровотечение	14 (63,6%)
Перфорация	8 (36,3%)
Отсутствие язвенного анамнеза	76 (50%)

Продолжающееся кровотечение отмечено в 39 (25,6%) случаях, состоявшимся признано кровотечение в 113 (74,3%). Снижение показателей гемоглобина ниже 79 г/л отмечалось у 29 (19%) больных, от 99 до 80 г/л — у 60 (39,4%) и от 120 до 100 г/л — у 27 (17,7%) больных.

У 83 (54,6%) больных были признаки нестабильного гемостаза, в связи с чем проведен эндоскопический гемостаз.

Как известно, современные эндоскопические применяемые методы остановки кровотечения полностью не решают проблему рецидива гастроудоденального кровотечения. Эффективность этих методов составляет, как видно из таблицы, в среднем в 90–95% случаев, однако рецидивы возникают в среднем у 20–25% больных [4]. В нашем исследовании оперативное лечение потребовалось 3 больным в связи с неэффективностью эндоскопических методов остановки кровотечения.

В одном случае выполнена пилоропластика по Гейнике — Микуличу, в 2 случаях — дуоденотомия с прошиванием кровоточащей язвы. Послеоперационный период в одном случае осложнился развитием правосторонней пневмонии.

Всем больным (100% случаев) проводилась антисекреторная терапия: 43 (61,4%) больным проводилась терапия H_2 -блокаторами (ранитидин, фамотидин в /в), у 27 (38,5%) — ингибиторами протонной помпы (ИПП) (омепразол, лансопразол, рабепразол в /в) в течение 7–10 дней с последующим с переходом на пероральный прием препаратов.

Определение *Helicobacter pylori* не проводилось, однако всем больным назначен курс антибактериальной терапии (амоксциллин в /м, метронидазол). Это связано с тем, что, по результатам многих исследований, ранняя эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с язвенным кровотечением предупреждает

развитие повторных кровотечений у всех больных, в то время как у больных, не получавших антихеликобактерной терапии, рецидивы гастроудоденальных кровотечений возникают в 30% случаев и более [2; 4]. При комплексной терапии ИПП антихеликобактерными средствами в случае успешной эрадикации *Helicobacter pylori* рубцевание язвенного дефекта происходит к 8–14-му дню. Отсутствие эрадикации *Helicobacter pylori* замедляет темп рубцевания и задерживает эпителизацию на 7–10 дней [4]. С гемостатической и заместительной целью 19 (27%) больным проводились трансфузии крионативной плазмы и эритроцитарной массы.

По данным контрольной ЭГДС, проведенной на вторые-третьи сутки от постановки диагноза, отмечалась динамика язвенного процесса, представленная в табл. 5.

Анализируя полученный результат, мы видим, что рецидив кровотечения наблюдался в 10% случаев, что является среднестатистическим показателем по стационарам города (по данным управления медицинской статистики Комитета здравоохранения Москвы).

Морфологическое исследование биопсийного материала проводилось у 10 (14,2%) больных. По данным биопсии, у 7 (10%) больных выявлены фовеолярная гиперплазия и хронический гастрит различной степени активности, у 3 (4,2%) больных забор материала произведен из края язвы и представлен некротическими массами.

Рентгенологическое исследование проведено 20 (28,5%) больным, из них у 5 (7,2%) был заподозрен опухолевый процесс, подтвержденный в дальнейшем морфологическими данными у 2 (2,8%) больных.

За 2007 г. зарегистрировано 7 смертельных случаев из 152 анализируемых больных, поступивших в многопрофильный стационар Москвы

Таблица 4

ПРИМЕНЯЕМЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖКК		
Метод	Количество больных (%)	Эффективность
Обкалывание спирт-новокаиновой смесью	38 (45,7%)	92–100%
Радиоволновая коагуляция аппаратом «Сургитрон»	34 (40,9%)	98%
СВЧ-коагуляция	6 (7,2%)	94%
Обкалывание раствором адреналина 1:10000	5 (6%)	80–100%

Таблица 5

ДИНАМИКА ЯЗВЕННОГО ПРОЦЕССА	
Динамика язвенного процесса	Полученный результат
Рубцевание язвенного дефекта	14 (20%)
Уменьшение язвенного дефекта (положительная динамика)	32 (45,7%)
Без динамики	17 (24,2%)
Рецидив кровотечения	7 (10%)

с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение». Женщин — 3, мужчин — 4, средний возраст 63,8 года (старше 65 лет — 4 человека), из 7 больных 5 были пенсионерами, имевшими инвалидность различных групп. Двое больных в 2007 г. перенесли ОНМК, принимая в восстановительном периоде антикоагулянты и антиагреганты.

Один больной переведен из районной больницы после проведения оперативного пособия: резекции желудка по Бильрот II в модификации Гофмейстера — Финстерера по поводу язвенной болезни желудка, осложненной кровотечением. В послеоперационном периоде у больного произошло развитие респираторного дистресс-синдрома, двусторонней пневмонии, острой легочно-сердечной недостаточности, приведшей к гибели больного.

Двое больных (мужчина и женщина) в анамнезе имели онкологические заболевания: у мужчины — рак языка, метастазы в легком, у женщины — мастэктомия.

У четырех больных из шести язвенный дефект локализовался в ДПК, у двух — в желудке. У одного больного в течение суток после поступления в стационар произошло развитие тромбоэмболии легочной артерии, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

У пяти больных — рецидив кровотечения, приведший к развитию острой постгеморрагической анемии, отеку легких, головного мозга, приведший к смерти больных.

Двум больным проводилась дуоденотомия, прошивание язвы (малый объем оперативного пособия объяснялся тяжелой сопутствующей патологией, состоянием больных на данный период) в послеоперационном периоде — развитие рецидива кровотечения, приведшего к смерти больных.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гастродуоденальные кровотечения по-прежнему остаются актуальной и многоплановой проблемой, как и сто лет назад. Многие ученые занимались и продолжают заниматься этой проблемой, так как количество данного осложнения язвенной болезни остается на высоком уровне (15–30%) и имеет высокий процент общей летальности (7–14%).

В настоящее время основные усилия исследователей направлены на снижение количества рецидивов ОГДЯК, разработку эффективных методов лечения как консервативного (новые препараты и формы их введения, схемы терапии), так и оперативного. Но не нужно забывать и о факторах риска, способствующих возникновению гастродуоденального кровотечения.

В данной разноплановой и многофакторной проблеме имеют значение следующие аспекты, на которых мы подробно остановились, проводя ретроспективный анализ:

1. Возрастная и гендерная характеристика больных.

На увеличение численности пожилых больных указывают многие ученые во всем мире [2; 9; 10]. Анализируя наши данные, мы также подтвердили значительное количество больных пенсионного возраста. Преобладали мужчины старше 50 лет (группа составила 38,5%, из них после 71 года — 18,5%). Работоспособное население составило более 65% больных, что отражается на социально-экономических аспектах данной проблемы: оплата больничного листа, последующий реабилитационный период, не исключается получение некоторыми больными инвалидности).

2. Язвенный анамнез больных.

Язвенный анамнез отсутствовал у половины больных, и манифестация язвенной болезни именно гастродуоденальным кровотечением была в 63,6% случаев. В данном анализе мы сделали акцент на этот фактор, так как разработка мероприятий по профилактике, предупреждению данного осложнения является нашей основной задачей.

3. Применяемые методы лечения ЖКК.

Выбор метода лечения больных с ЖКК является одним из наиболее сложных вопросов. Это решается при проведении эндоскопического исследования: выявляются источник кровотечения, его расположение, интенсивность кровотечения, показания к эндогемостазу. Каждая ЭГДС заканчивается каким-либо лечебным воздействием. Выбор метода эндоскопического гемостаза зависит от интенсивности кровотечения, технического оснащения клиники, навыков и опыта хирурга и эндоскописта (В. Н. Сотников, 2000). В последнее время разрабатываются или усовершенствуются методы диагностического гемостаза. В. А. Горский, И. В. Леоненко, С. Г. Галкин в 2006 г. предложили использовать фибрин-коллагеновую субстанцию «ТахоКомб», Н. В. Лебедев и соавт. после проведения 458 пациентам с ОГДЯК эндоскопической остановки кровотечения с применением аргонно-плазменной коагуляции и пришли к выводу, что эффективность этого метода составляет 92,5% по сравнению с применением радиоволн (87,5%) [11]. При анализе методов эндоскопического гемостаза в нашем исследовании выявлено, что применение радиоволнового аппарата «Сургитрон» эффективно в 98% случаев, что является довольно надежным методом первичной остановки ОГДЯК.

4. Динамика язвенного процесса.

Рецидивы кровотечений встречаются у 9–27% больных, а уровень летальности при них колеблется от 14 до 76% [12; 13]. Смертность при рецидиве кровотечения достигает 37% [14].

При нашем исследовании выявлено, что рецидив ЖКК произошел в 10% случаев. Летальность составила 50% из числа рецидивов ЖКК и 3,2% общего



количества больных. Это еще раз подчеркивает актуальность данной проблемы.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ подтверждает данные имеющихся научных исследований о причинах гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии. По-прежнему актуальными остаются неконтролируемый прием НПВС (особенно больными пожилого возраста, которые, кроме того, имеют различную сопутствующую, склонную к частым рецидивам, что заставляет принимать большое количество лекарственных препаратов: антикоагулянты, антиагреганты, гипотензивные и другие), отрицательно влияющих на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В повседневной практике врача угроза побочных эффектов НПВП не воспринимается всерьез или просто игнорируется.

Также не снижается процент лиц работоспособного возраста, злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, по данным ретроспективного анализа выявлено, что язвенный дефект в основном встречается у лиц трудоспособного возраста (более 65%).

Неадекватная тактика ведения больных, заключающаяся в несоблюдении доз и схем приема

антисекреторной терапии: недостаточные по длительности курсы препаратов, неправильный прием препаратов самими пациентами (во время или после еды, пропуск приема препарата).

По-прежнему велика роль факторов риска ЖКК, таких как курение, злоупотребление алкоголем, прием НПВС. В нашем исследовании выявлено, что 47,3% злоупотребляют алкоголем; 44,7% курят; 18% больных принимают НПВП в основном бесконтрольно, не получая профессиональную консультацию у специалиста.

Все изложенное требует разработки единого алгоритма профилактики желудочно-кишечных кровотечений, проведения обоснованной эрадикационной терапии, более строгого и контролируемого назначения препаратов, отрицательно действующих на слизистую ЖКТ и провоцирующих риск развития кровотечений, более активного проведения санитарно-просветительской работы по здоровому образу жизни (алкоголь и злоупотребление им, табакокурение и др.), необходима разработка методических рекомендаций и пособий для практикующих врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ботвинов А. М. Острые кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта. — М., 1998. — С. 18.
2. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. — 384 с.
3. Яицкий Н. А., Седов В. М., Морозов В. П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Мед-пресс информ, 2002. — 376 с.
4. Доброквашин С. В., Якупов Р. Р. Лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и профилактика их рецидивов. — Казань, 2007. — 95 с.
5. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. — 2006. — № 15. — С. 1073–1078.
6. Deny S., Loke Y. K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin // BMJ. — 2000. — № 321. — P. 1183–1187.
7. Silen W., Merhave A., Simpson J. The pathophysiology of stress ulcer disease // World J. Surg. — 1981. — Vol. 5, № 2. — P. 165–174.
8. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database // Am. J. Ther. — 2000. — Vol. 7, № 121. — P. 48.
9. Chiu P. W., Ng E. K., Cheung F. K. et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, № 3. — P. 311–316.
10. Christensen S., Riis A., Norgaard M. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25, № 8. — P. 907–912.
11. Лебедев Н. В., Климов А. Е., Войташевская Н. В. и др. Гастродуоденоскопия в диагностике и лечении язвенных гастродуоденальных

12. Гринберг А. А., Затевахин И. И., Щеголев А. А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. — М., 1996.
13. Lin H. J., Lo W. C., Lee F. Y. et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, № 1. — P. 54–58.
14. Rockall T. A., Logan R. F. A., Deylin G. B. et al. Risk assessment after upper gastrointestinal hemorrhage // Gut. — 1996. — Vol. 38. — P. 316.
15. Аруин Л. И., Смотров И. А., Ильченко А. А. *Campylobacter pyloridis* при язвенной болезни // Арх пат. — 1988. — № 2. — С. 13–18.
16. Насонов Е. Л., Цветкова Е. С., Тов Н. Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека // Тер. арх. — 1998. — № 5. — С. 8–14.
17. Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. — М.: Триада-Х, 2004. — С. 525–556.
18. Станулис А. И., Кузеев Р. Е., Гольдберг А. П. и др. Хирургическое лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии // Хирургия. — 2001. — № 3. — С. 21–25.
19. Simon L. S., Smolen J. S., Abramson S. B. et al. Controversies in COX-2 selective inhibition // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 1501–1510.
20. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. // Am. J. Med. — 2004. — P. 100–106.