

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

В последнее время функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта все чаще привлекают к себе внимание специалистов. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, различными функциональными расстройствами пищеварительной системы страдают до 50–60% взрослых и до 30–40% детей, обращающихся к врачам-гастроэнтерологам. Данная статья посвящена современным критериям диагностики и адекватной оценке клинических проявлений функциональной диспепсии как одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии. Ведение пациентов с ФД представляет длительный и трудоемкий процесс, включающий изменение образа жизни, проведение рациональной фармакотерапии с использованием различных по механизму действия препаратов.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, Римские критерии, терапия, регуляторы моторики, тримебутин

Термин «диспепсия» сравнительно часто употребляется врачами в практической работе при обследовании больных, однако нередко интерпретируется по-разному, хотя буквально под этим термином подразумевается нарушение пищеварения. Тем не менее на практике, когда речь заходит о больных с диспепсией, чаще всего принимаются во внимание такие симптомы, как боли и дискомфорт, возникающие в животе во время приема пищи или в различное время после него, метеоризм, нарушение стула. К сожалению, значительное число практикующих врачей (в частности, врачей-терапевтов, к которым прежде всего обращаются больные с симптомами диспепсии) до сих пор не приняли концепцию о функциональной диспепсии, предпочитая пользоваться в своей работе «проверенным» диагнозом «хронический гастрит».

Диагноз «функциональная диспепсия» довольно сложный. Поскольку это диагноз исключения, о котором мы говорим, когда не находим органических повреждений доступными на сегодняшний момент методами исследования. О ФД говорят в тех случаях, когда у больного отсутствуют заболевания (язвенная болезнь, опухоли, хронический панкреатит и др.), позволяющие включить их в группу органической диспепсии.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) под функциональной диспепсией понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних мес. (при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес.) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями.

■ ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И ФД

В настоящее время все чаще «хронический гастрит» рассматривается в качестве морфологического понятия, включающего комплекс воспалительных и дистрофических изменений слизистой оболочки желудка. Появляющиеся у части больных различные клинические симптомы, ранее обычно связываемые с воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка и считающиеся характерными для хронического гастрита (при отсутствии органических изменений желудка), в настоящее время рассматриваются как функциональные проявления, не обусловленные теми морфологическими изменениями, которые составляют суть понятия «гастрит». Ведь хронический гастрит обнаруживается у большинства больных функциональной диспепсией, он столь же часто выявляется у лиц, не предъявляющих никаких жалоб, а уменьшение активности хронического гастрита после проведения эрадикации НР лишь в небольшом проценте случаев приводит к исчезновению симптомов диспепсии.

■ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФД

Симптомы диспепсии относятся к наиболее часто встречающимся гастроэнтерологическим жалобам. Факторы, способствующие развитию функциональной диспепсии, остаются пока еще недостаточно изученными. Риск появления симптомов ФД связывают в первую очередь не с нарушением диеты, а с приемом больными нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной токсикоинфекцией. Немаловажную роль играют психоэмоциональные факторы. У многих пациентов развитию заболевания или ухудшению его течения предшествует хотя бы один из жизненно значимых хронических стрессовых факторов (семейных, производственных, финансовых, жилищных и др.).

Патогенетические звенья функциональной диспепсии включают в себя нарушения секреции соляной кислоты, расстройства гастродуоденальной моторики и изменение висцеральной чувствительности.

Роль кислотно-пептического фактора в развитии функциональной диспепсии двояка. На основании полученных данных можно было сделать заключение о том, что высокая кислотная продукция и нарушение ощелачивания в антральном отделе желудка у больных с язвенноподобным вариантом функциональной диспепсии могут играть роль в возникновении основного клинического симптома – болей в эпигастриальной области. В свою очередь, гипо- и анацидный тип рН-грамм у больных с дискинетическим вариантом заболевания может быть отражением не только снижения желудочной секреции, но и наличия эпизодов дуоденогастрального рефлюкса, приводящих к «защелачиванию» содержимого в просвете тела и антрального отдела желудка.

■ Под функциональной диспепсией понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев

Одним из важнейших патогенетических факторов функциональной диспепсии служат различные расстройства двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, было показано, что у половины больных функциональной диспепсией отмечаются нарушения аккомодации (способности фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи), в результате чего адекватного расслабления проксимального отдела желудка после приема пищи не происходит. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения.

Однако у части больных с нормальной двигательной функцией желудка также возможны симптомы функциональной диспепсии (в т. ч. и у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью), что, скорее всего, связано с висцеральной повышенной чувствительностью желудка, в основном к растяжению. Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34–65% больных функциональной диспепсией и коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии. Повышенная чувствительность желудка к растяжению может быть связана с нарушением рецепторного восприятия нормальных раздражителей, включая мышечные перистальтические сокращения, а также растяжение стенок желудка пищей. У части больных диспепсические нарушения возможны и при повышенной секреции соляной кислоты (в связи с увеличением продолжительности контакта кислого содержимого желудка с его слизистой оболочкой).

СИМПТОМАТИКА ФД

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб выделяют 2 основных клинических варианта функциональной диспепсии: синдром боли в эпи-

гастрии (прежнее название – язвенноподобный вариант) и постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

О синдроме боли в эпигастрии принято говорить в тех случаях, когда у больного, по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастриальной области. При этом боли не носят постоянный характер, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Синдром боли в эпигастрии может сочетаться с постпрандиальным дистресс-синдромом.

В свою очередь о постпрандиальном дистресс-синдроме можно вести речь в тех ситуациях, когда у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после еды, при приеме обычного объема пищи возникает чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение. При этом постпрандиальный дистресс-синдром может сочетаться с тошнотой и синдромом боли в эпигастрии.

Частота развития тех или иных симптомов ФД, время возникновения, интенсивность и продолжительность, по нашим наблюдениям, могут быть различными. Большая часть больных с ФД, в т. ч. и сочетающейся с хроническим гастритом, относительно редко обследуются и лечатся не только в стационарах, но и в амбулаторно-поликлинических условиях. Только немногие пациенты при ухудшении состояния обращаются к врачу, настаивая на госпитализации в стационар для уточнения диагноза и лечения.

Различия в контингенте больных с ФД влияют на частоту развития тех или иных симптомов этого синдрома, представляемых в литературе различными исследователями. Так, по ряду данных, у больных с ФД боль в верхних отделах живота установлена лишь в 36% случаев: только 60% из этих больных

Таблица. Симптомы ФД согласно Римским критериям III

Симптомы	Определение
Боли в эпигастрии	Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые пациенты субъективно расценивают боли как чувство «повреждения тканей», другие больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения
Чувство жжения в эпигастрии	Представляет собой неприятное ощущение жара в эпигастриальной области
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	Представляет собой неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной пищи, в результате чего прием пищи не может быть завершен

предъявляли жалобы на боль, возникающую после приема пищи, 80% пациентов беспокоили ночные боли (в то же время боль в животе, которая мешала больным спать, – в 89,3% случаев). Чувство раннего насыщения больные отмечали в 85,7% случаев, жжение, в основном в эпигастральной области, – в 88,4% случаев, тошноту – в 92,9% случаев.

Хорошо известно, что периодически возникающая изжога возможна у больных и при нормальном по времени контакте соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода и/или желудка (43%); у таких больных нормальное давление нижнего сфинктера пищевода составляет 10 мм рт. ст. и более. Приблизительно у 30% лиц, постоянно принимающих антацидные препараты для устранения изжоги, отмечается повышенная висцеральная чувствительность пищевода к механическим или химическим стимулам (при нормальных данных эзофагоскопии и суточной pH-метрии). В отличие от органической диспепсии, такой характерный для диспепсии симптом, как чувство быстрого насыщения после приема пищи, отмечается лишь у больных с ФД. Кроме того, чрезмерная отрыжка, рвота по утрам чаще беспокоят больных с ФД.

К сожалению, описание различных симптомов, считающихся характерными для диспепсии вообще, в т. ч. и ФД, а также интерпретация этих симптомов разными больными, вносит определенную путаницу при сопоставлении данных, полученных и представляемых различными исследователями. В частности, боль в животе (и даже за грудиной) может «трактоваться» больными и как чувство жжения, спазма и неопределенного ощущения, изжога – как чувство жжения не только за грудиной, но и в эпигастральной области, регургитация – как «появление кислоты» в полости рта.

■ ДИАГНОСТИКА ФД

Известно, что диагноз ФД устанавливается на основании изучения и анализа симптомов, анамнеза заболевания, результатов физикального обследования больных, а также данных лабораторно-инструментального обследования, по существу, – посредством исключения органических заболеваний, при которых возникли симптомы диспепсии, т. е. исключения органической диспепсии.

Неоднократно предлагалось при постановке диагноза ФД учитывать те или иные сроки появления симптомов, которые рассматриваются в качестве характерных для этого синдрома, частоту их возникновения, продолжительность (в течение определенного времени, в т. ч. и в течение одного года), однако вряд ли такой подход к обследованию больных найдет широкое применение. Интенсивность, частота и время появления симптомов диспепсии могут быть различными. При этом значительная часть больных настолько привыкают к симптомам диспепсии, что зачастую и не обращают на них внимания (да и в течение продолжительного времени не воспринимают их как проявление какой-либо болезни). Иногда те или иные препараты принимают (без консультации с врачами) с целью устранения неприятных ощущений различного типа. И наконец, чаще всего больной не может точно вспомнить время появления многих диспепсических рас-

стройств, частоту их возникновения (даже интенсивных по выраженности симптомов). Поэтому, как правило, начало развития ФД, а нередко и ее течение врач может проследить со слов больных лишь приблизительно.

■ Выделяют 2 основных клинических варианта функциональной диспепсии: синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФД

При дифференциальной диагностике симптомов диспепсии следует учитывать следующее: в 40% случаев симптомы диспепсии встречаются у больных с доброкачественными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки различной этиологии, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и раком желудка. У 50% больных причина появления клинических симптомов диспепсии остается неясной, поэтому нередко они ошибочно рассматриваются как проявления ФД. Именно поэтому при дифференциальной диагностике органической и ФД, наряду с выяснением симптомов и анамнеза заболевания и анализом полученных данных, существенное значение (в сомнительных случаях) имеют результаты таких объективных методов, как эндоскопическое и рентгенологическое обследование, ультрасонография; в некоторых случаях при обследовании больных показано и проведение компьютерной томографии. Применение этих методов позволяет выявить или исключить наличие других заболеваний (в т. ч. и установить причину органической диспепсии).

Как показывает практика, у большинства больных с ФД в период обращения больных к врачу нередко достаточно сложно определить вариант диспепсии для выбора наиболее оптимального варианта лечения. В определенной степени это связано с тем, что в период обращения к врачу пациента могут беспокоить не все симптомы, которые, по данным анамнеза заболевания, сохранялись у него 12 недель и более в течение последнего года. Лишь при наличии множества симптомов удастся более или менее точно определить вариант ФД. Поэтому, по нашим наблюдениям, при подборе медикаментозного лечения целесообразно учитывать прежде всего основные симптомы диспепсии, причиняющие больному наибольшее беспокойство.

■ ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Основная цель лечения больных с ФД – улучшение объективного и субъективного состояния, включая устранение болей и диспепсических расстройств. Лечение включает в себя общие мероприятия по нормализации образа жизни и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев – и психотерапевтических методов лечения.

Успех лечения больных с ФД в значительной степени определяется следующими факторами:

- настойчивость и доброжелательность врача по отношению к больным;
- отношение пациента к своему здоровью;
- дисциплинированность больных по отношению к приему пищи, лекарств, соблюдению общих профилактических рекомендаций;
- коррекция образа жизни, улучшение ее качества.

Больным ФД рекомендуется частое (6 раз в день), дробное питание небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, а также кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приема НПВП.

Известно, что при лечении больных с ФД, в т. ч. и сочетающейся с хроническим гастритом, в нашей стране наиболее часто применяются (в зависимости от состояния больных) следующие медикаментозные препараты (или их комбинации): прокинетики, антисекреторные препараты, невсасывающиеся антацидные препараты, ферментные препараты. Иногда у больных с хроническим гастритом, ассоциируемым с *Helicobacter pylori* (HP) и сочетающимся с ФД, проводится антихеликобактерная терапия, в ходе которой в качестве базисных препаратов чаще используются висмута трикалия дицитрат или ингибиторы протонного насоса.

Наличие большого количества вариантов медикаментозной терапии, предлагаемых для лечения больных с ФД, в определенной степени свидетельствует о неудовлетворенности врачей результатами лечения пациентов с ФД. Вероятно, это связано не только с недостаточной изученностью патогенеза большинства симптомов диспепсии, но и патогенеза синдрома ФД в целом, а также с трудностями, нередко возникающими при дифференциации вариантов ФД по комплексу тех или иных симптомов. Это объясняется тем, что интерпретация многих симптомов диспепсии больными в разных популяциях населения, включая и этнические группы, существенно различается.

Роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе ФД послужила основанием для применения прокинетиков. Эти препараты усиливают перистальтику пищевода и желудка, а также обеспечивают нормализацию гастродуоденальной координации и опорожнения желудка, увеличение тонуса нижнего сфинктера пищевода. Применение данных средств показано при наличии у больных с ФД таких симптомов, как замедление опорожнения желудка (чувство раннего насыщения, возникающее во время еды или сразу после приема небольшого количества пищи), а также симптомов, ассоциируемых с повышенной чувствительностью желудка к растяжению (чувство тяжести, распирания и/или переполнения желудка, возникающие во время или непосредственно после приема пищи); при наличии изжоги.

Метаанализ 10 работ свидетельствовал о более высокой эффективности прокинетиков при лечении ФД по сравнению с H₂-блокаторами и плацебо. Более поздний метаанализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1 053 больных ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетиков в лечении этого заболевания составила 61%, что значительно превышало эффективность плаце-

бо (41%). Показатель NNT при лечении прокинетиками оказался равным 4 (34).

Одним из длительно применяемых и хорошо изученных регуляторов моторики является агонист опиатных рецепторов тримебутин. Тримебутин (2-(диметиламино)-2-фенил-бутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты) был впервые синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. На протяжении многих лет он применялся и применяется в различных странах мира для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Тримебутин (Тримедат®) является агонистом периферических опиатных рецепторов трех основных типов (μ , δ , κ), расположенных в нейронах энтеральной нервной системы и на гладкомышечных клетках на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Результатом этого является модулирующий эффект тримебутина на моторику пищеварительной системы. Длительное время полагали, что влияние тримебутина на ЖКТ связано только с его спазмолитической активностью. Однако дальнейшие исследования выявили влияние препарата на висцеральную чувствительность органов пищеварения, с оказанием умеренного анальгетического действия. Это связано с его неспецифическим действием на все классы опиатных рецепторов. Препарат воздействует на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Более того, тримебутин обладает местным обезболивающим действием. Тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики желудочно-кишечного тракта, активируя энтеральную нервную систему, которая отвечает за регуляцию секреции мотилина и гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида, инсулина и вазоактивного кишечного пептида.

■ Одним из длительно применяемых и хорошо изученных регуляторов моторики является агонист опиатных рецепторов тримебутин

Другим фармакологическим эффектом тримебутина является ускорение опорожнения желудка, что в купе со снижением висцеральной гиперчувствительности позволяет воздействовать на патогенез симптомов ГЭРБ. Так, при исследовании прокинетических эффектов тримебутина на здоровых добровольцах было показано ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% при пероральном приеме в дозе 200 мг в сутки и модулирующее действие на электрическую активность ЖКТ. В исследовании J. Kountouras при использовании тримебутина в терапии ГЭРБ пациенты, которым был назначен тримебутин, статистически достоверно имели лучший ответ на терапию симптомов ГЭРБ.

Накоплен значительный опыт применения тримебутина в педиатрической практике. Так, в открытом исследовании C. Dupont и соавт. был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональ-

ми нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. В исследовании G. Karabulut у 345 детей (4–18 лет) с СРК терапия тримебутином была эффективна у 94,4% группы тримебутина по сравнению с 20,5% группы сравнения.

Тримедат® выпускается в таблетированной форме с дозировкой 100 и 200 мг. Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет и взрослым назначают по 100–200 мг 3 раза в сут. Детям с 5 до 12 лет – 50 мг 3 раза в сут., детям с 3 до 5 лет назначается по 25 мг 3 раза в сут.

Широкое применение в лечении функциональной диспепсии находят антисекреторные препараты. Ингибиторы протонной помпы оказались более эффективными в лечении больных функциональной диспепсией, нежели блокаторы H₂-рецепторов гистамина. Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3 241 больного функциональной диспепсией, свидетельствовал о достоверно более высокой эффективности ингибиторов протонной помпы по сравнению с плацебо (соответственно у 33% и 23% больных).

Однако всегда ли необходимо значительно ингибировать кислотообразование в желудке для успешного лечения больных с функциональной диспепсией, в т. ч. сочетающейся с хроническим гастритом? Этот вопрос невольно встает перед врачами и исследователями в связи с тем, что соляная кислота в организме человека играет и определенную защитную роль; кроме того, чрезмерное снижение секреции соляной кислоты повышает вероятность увеличения микрофлоры в желудке. В лечении больных функциональной диспепсией при неспецифическом варианте, а также части пациентов с нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать висмута трикалия дицитрат, оказывающий цитопротекторное действие на слизистую оболочку желудка.

И все же главное в терапии больных – лечение одним или несколькими препаратами, механизм действия которых позволяет устранить симптомы функциональной диспепсии, причиняющие пациентам наибольшее беспокойство. В частности, при наличии часто повторяющихся симптомов диспепсии, обычно объединяемых единым термином «дискомфорт», у больных с функциональной диспепсией следует

использовать ферментные препараты даже при нормальной внешнесекреторной функции поджелудочной железы, в необходимых случаях сочетая их применение с ИПП или с прокинетики, с висмутом трикалия дицитратом. Определенное улучшение процессов пищеварения и нормализация двигательной функции желудочно-кишечного тракта способствуют устранению симптомов функциональной диспепсии, связанных с повышенной висцеральной чувствительностью желудка к растяжению, механической и химической стимуляции, а также с нарушением моторики.

Длительность лечения больных определяется их общим состоянием, которое во многом зависит от отношения к своему здоровью и выполнения рекомендаций врачей.

■ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ И НР

Взаимосвязь между НР и функциональной диспепсией остается неясной. Между клиническими симптомами, считающимися характерными для функциональной диспепсии, и наличием обсемененности НР слизистой оболочки желудка не установлено какой-либо достоверной связи. И взгляды на целесообразность проведения эрадикации НР при функциональной диспепсии весьма противоречивы. В частности, одни исследователи полагают, что эрадикация НР при функциональной диспепсии, как и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни необходима, в то время как другие считают, что эрадикация НР у больных с рефлюкс-эзофагитом и хроническим гастритом должна иметь факультативный характер. Эрадикационная терапия может быть экономически оправдана при функциональной диспепсии, сочетающейся с хроническим гастритом, у инфицированных НР больных, однако лица, принимающие решения, должны быть готовы оплачивать такое лечение. Учитывая разноречивость сообщений различных исследователей, в широкой клинической практике при лечении больных с хроническим гастритом, ассоциированным с НР и сочетающимся с синдромом функциональной диспепсии или с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, пока еще не следует отдавать предпочтение антихеликобактерной терапии перед антисекреторной.



ЛИТЕРАТУРА

1. Allescher H.D., Bockenhoff A., Knapp G. et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies // Scand. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 934–941.
2. Логинов А.С., Васильев Ю.В. Неязвенная диспепсия // Российский гастроэнтерологический журнал. 1999. №4. С. 56–64.
3. Blum A.L., Talley N.J., O'Morain C. et al. Lack of effect pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia // N. Engl. Med. 1998. №339. P. 1875–1881.
4. Chiral C., Rovinaru L., Pop F. I. et al. Helicobacter pylori and Gastroesophageal reflux Disease – prospective study // Gut. 1999. Vol. 45 (Suppl. V). P. A81–P0023.
5. De Groot G.N., de Both P.S.M. Цисаприд в лечении больных с функциональной диспепсией в общей практике. Плацебо контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование // Aliment. Pharmacol. Ther. 1997. №11. P. 193–199.
6. Gilja O.H. et al. Dig. Dis. Sci. 1996. №41. P. 689–696.
7. Feinle Ch. Interaction between Duodenal Sensitivity to Lipids and Gastric Motility: Its Role in Functional Dyspepsia // Motility. Clin. Perspectives in Gastroenterology. March 1998. №41. P. 7–9.
8. Haruma K., Hidaka T. Development of reflux esophagitis after eradication of Helicobacter pylori // Digestive Endoscopy. Jan. 1999. №11. 1: 85.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.