

Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*

Т.С. Шиндина¹, И.В. Зверков¹, Е.Г. Бурдина²,
Д.В. Володин¹, А.П. Осокина¹, Ю.Е. Тугова³, О.Н. Минушкин¹

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Поликлиника N2» УД Президента РФ, ³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Исследовано 158 больных язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки, из них 54 больных ЯБ, не ассоциированной с НР (1-я группа), 54 больных ЯБ, ассоциированной с НР (2-я группа), и 50 больных ЯБ после успешной эрадикации (3-я группа). Проведен анализ клинических проявлений в трех группах, изучены морфофункциональные показатели у больных 1-й и 2-й групп. Разработаны подходы к лечению ЯБ, не ассоциированной с НР. Установлены достоверные различия в диспепсическом симптомокомплексе между больными с персистенцией НР-инфекции и без таковой. У больных после проведения успешной эрадикации клинические проявления изменяются и становятся мало- и бессимптомными, в связи с этим им необходимо продолжать динамическое наблюдение, в том числе и эндоскопическое. Лечение ЯБ, не ассоциированной с НР, должно проводиться с учетом показателей «факторов агрессии» и «факторов защиты».

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная и не ассоциированная с *Helicobacter pylori*, морфофункциональные показатели, G- и D-клетки.

158 patients with duodenal ulcer disease (UD) were taken into the study. They were divided into three groups: 54 patients with UD nonassociated with *Helicobacter pylori* (Group I); 54 patients with UD associated with *Helicobacter pylori* (Group II); and 50 patients with UD after successful eradication (Group III). Clinical manifestations were analyzed in all three groups; morphofunctional parameters were analyzed in Groups I and II. Curative techniques for treating UD nonassociated with *Helicobacter p.* have been developed during the study. A reliable difference in dyspeptic symptomocomplex has been found for patients with persisting Hp- infection and without it. Clinical manifestations after successful eradication are changed and become little-symptomatic and asymptomatic at all. That is why such patients must be under dynamic control including endoscopic one. Treatment of UD nonassociated with Hp must be done considering "aggression factors" and "defense factors".

Key words: duodenal ulcer disease, associated and nonassociated with *Helicobacter pylori*, morpho-functional indexes, G- and D-cells.

Изучение язвенной болезни (ЯБ) можно разделить на два периода. Первый — до открытия *Helicobacter pylori* (НР), когда было известно, что ЯБ развивается при усилении агрессивных свойств желудочного сока и снижении защитных свойств слизистой оболочки желудка (СО). Второй — после открытия НР, когда было показано, что на долю ЯБ, ассоциированной с НР, приходится 70–80% дуоденальных язв и 50–60% желудочных язв [1, 3, 8], а персистенция НР активизирует и потенцирует факторы агрессии, ослабляет факторы защиты и облегчают язвообразование [5]. Известно, что НР выявляется не у всех больных ЯБ, эта группа составляет от 13 до 30% [1–3, 7–9]. Этот показатель динамичен и увеличивается в связи с проведением эрадикационной терапии. Клинико-морфологические характеристики ЯБ ассоциированной с НР, широко изучаются в настоящее время, в то время как данные по ЯБ, не ассоциированной с НР, были опубликованы ранее и в настоящее время встречаются лишь отдельные сообщения.

Это послужило поводом для настоящего исследования, целью которого стало изучение клинико-морфологических особенностей ЯБ, не ассоциированной с НР-инфекцией. Сравнение полученных данных с аналогичными характеристиками при ЯБ, ассоциированной с НР, важно для оптимизации лечения.

Материалы и методы

Изучены 3 группы больных:

1-я группа — пациенты с НР-негативной ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК). Критериями включения в эту группу были: отсутствие НР при исследовании с ис-

пользованием быстрого уреазного теста (БУТ) и гистологическом исследовании, отсутствие эрадикационного лечения в анамнезе. В группу вошло 54 больных (мужчин 38, женщин 16), средний возраст пациентов составил $48 \pm 5,9$ года (от 16 до 82 лет), средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания — $37,8 \pm 6,0$ года, средняя продолжительность заболевания — $7,2 \pm 4,6$ года.

2-я группа — пациенты с ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР-инфекцией. Критерий включения в эту группу: выявление НР при исследовании с использованием БУТ и гистологическом исследовании. В группу вошло 54 больных (мужчин 41, женщин 13), средний возраст пациентов составил $42,1 \pm 3,3$ года (от 16 до 82 лет), средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания — $38,7 \pm 3,1$ года, средняя продолжительность заболевания — $7,6 \pm 5,3$ года.

3-я группа: больные ЯБ двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации. Критерий включения: успешное эрадикационное лечение в анамнезе. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение (в течение 10 лет). Контроль осуществлялся эндоскопически, изучалось наличие НР и производился анализ клинических проявлений. Группу составили 50 больных (мужчин 31, женщин 19), средний возраст на момент окончания исследования составил $54,6 \pm 3,3$ года (от 19 до 80 лет), средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания — $36,7 \pm 3,7$ года, средняя продолжительность заболевания — $16,7 \pm 5,2$ года (после динамического наблюдения в течение 10 лет).

У всех пациентов проводили сбор анамнеза, использовали комплекс лабораторных и инструментальных ме-

тодов обследования для подтверждения диагноза и выявления сопутствующей патологии.

Результаты и обсуждение

1. Анализ клинических проявлений (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных 1-й и 2-й групп в 96,7 и 97,1% случаев обострение протекало с типичной симптоматикой, тогда как в 3-й группе этот показатель составил всего 4%, а обострения были преимущественно бессимптомные или малосимптомные (различия достоверны — $p < 0,05$).

После проведения эрадикационной терапии иррадиация болей в 3-й группе встречалась у 3,3% больных, в отличие от 1-й и 2-й групп, где этот показатель составил 35,7 и 52,2%, различия достоверны — $p < 0,05$ (внутри 1-й и 2-й группы эти различия были недостоверны).

Интенсивность болей (при оценке по 5-балльной шкале) достоверно ($p < 0,05$) ниже была в 3-й группе и составила всего 0,7 балла, в 1-й группе этот показатель составил 2,8 балла и во 2-й — 3,06 балла.

Характер болей изменился после проведения эрадикационной терапии. Так «голодные» и ночные боли одинаково часто встречались как в 1-й, так и во 2-й группе, а в 3-й эти боли встречались достоверно реже ($p < 0,05$) и преобладали тупые и боли после еды.

По диспепсическим проявлениям достоверные различия получены по следующим показателям между группами: изжога в 1-й и 2-й группе выявлена в 59,3 и 47,1% соответственно, т.е. достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в 3-й группе, в которой изжога выявлена всего в 29,8 случая; тошнота и рвота достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались во 2-й группе по сравнению с 1-й и отсутствовали в 3-й группе; тяжесть после еды у больных 1-й группы встре-

чалась достоверно реже ($p < 0,05$), чем у больных 2-й и 3-й группы.

Характер течения заболевания в 1-й и 2-й группах был преимущественно часто рецидивирующий — 56,8 и 51,9%, а в 3-й — редко рецидивирующий — 90%.

Осложнения болезни одинаково часто встречались как в 1-й, так и во 2-й группе (16 и 25%), тогда как во 3-й группе за время наблюдения (10 лет) осложнений болезни не выявлено.

Изучая возраст манифестации заболевания, установили, что 1-й группе достоверно чаще (19,5%) заболевание выявлялось в возрасте до 20 лет, тогда как во 2-й и 3-й группе этот показатель составил 5,5 и 10,6% соответственно.

Таким образом, анализ клинических проявлений не установил существенных различий между больными ЯБ, ассоциированной и не ассоциированной с НР. Достоверные различия установлены в клинических проявлениях и больных с успешной эрадикацией. Это дает основание думать о связи клинических проявлений с активностью антрального НР-ассоциированного гастрита. Не меньшее значение имеет и факт перехода болезни после успешной эрадикации в мало- и бессимптомное течение, что заставляет в динамическое наблюдение вводить эндоскопию.

2. Эндоскопическое исследование (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при эндоскопическом исследовании язвенный дефект во всех группах локализовался в луковице двенадцатиперстной кишки; в группе больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, хронический гастрит встречался в 82% случаев, а в группе больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, и в группе после эрадикации — в 100% случаев, однако различия не носили достоверного характера ($p > 0,05$).

Таблица 1

Клинические проявления в трех группах обследованных (%)

Показатели	1-я группа (НР-)	2-я группа (НР+)	3-я группа (после эрадикации)
Начало обострения: типичная симптоматика	96,7	97,1	4*
малосимптомное	2,1	1,1	41*
бессимптомное	1,2	1,8	55*
Иррадиация болей	35,7	52,2	3,3*
Интенсивность болей, баллы	2,8	3,06	0,7*
Характер болей: голодные	59,3	47,1	17,2*
ночные	56,2	50,9	6,4*
ноющие	28,1	49	—
тупые	—	—	42
после еды	—	—	47,8
Диспепсические проявления: изжога	59,6	56	29,8*
тошнота	40,3	50	0*
рвота	11,5	28*	0*
тяжесть после еды	15,7	36*	46,8***
Характер течения заболевания: часто рецидивирующие	56,8	51,9	6,3*
умеренно рецидивирующие	11,9	12,1	3,7
редко рецидивирующие	20	25	90*
Осложнения болезни	16	25	0*

* — различия достоверны по сравнению с 1-й и 2-й группой ($p < 0,05$). ** — различия достоверны между 1-й и 2-й группой ($p < 0,05$).

*** — различия достоверны при сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Данные ЭГДС в трех группах обследованных (%)

Показатели	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 54)	3-я группа (n = 50)
ГПОД и/или НК	36	26	15
Рефлюкс-эзофагит	20	18	12,5
Хронический гастрит	82	100	100
Эрозивный гастрит	18	23	4*
Множественные язвы	12	13	0*
Одиночные язвы	88	87	27,5*
Эрозивный дуоденит	28	34	78*

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й и 2-й группой.

После проведения эрадикационной терапии в 3-й группе, за время наблюдения за пациентами (от 2 до 11 лет) одиночный язвенный дефект выявлялся в 27,5%, а множественные язвенные дефекты не выявлялись. Этот факт носит достоверный характер ($p < 0,05$) реже, чем у больных 1-й (88 и 12%) и 2-й (87 и 13%) групп. Преимущественным субстратом обострения в 3-й группе были эрозии, которые выявлялись в 78% случаев, в 1-й и 2-й группе этот показатель составил 28 и 34% (различия достоверны — $p < 0,05$). Все это может отражаться и на полученных данных (см. выше) — более низкой интенсивности болей в период обострения заболевания.

Таблица 3

Результаты морфологического исследования СОЖ у больных 1-й и 2-й группы (в %)

Показатели	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=54)	
	ПОЖ	ТЖ	ПОЖ	ТЖ
Хроническое воспаление (мононуклеарная инфильтрация)				
1-я степень	18	44,7	0*	35,2*
2-я степень	20	16,7	48,2	38,9*
3-я степень	14	0	39,8*	1,9
Активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация)				
1-я степень	53	44	34*	38
2-я степень	25	16,4	29	28
3-я степень	17	0	27	0
Хронический неатрофический гастрит	75,3	66,8	81,7	60,7*
Хронический атрофический гастрит	24,7	12,1	18,3	16,7
Кишечная метаплазия	0	0	7,4*	0
Пилорическая метаплазия	0	8,4	0	5,5
Не измененная СОЖ	0	31,7	0	20,8*

* — различия достоверны по сравнению с 1-й группой ($p<0,05$).

3. Морфологическое исследование (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при морфологическом исследовании выявляются достоверные ($p<0,05$) различия между больными 1-й и 2-й группы. Так, у больных 1-й группы в пилорическом отделе желудка (ПОЖ) хроническое воспаление (мононуклеарная инфильтрация) 1-й степени встречается достоверно чаще, а хроническое воспаление 3-й степени — достоверно реже, чем у больных 2-й группы (18 против 0% и 14 против 39,8% соответственно).

Результаты изучения кислотной продукции, уровня биологически активных веществ и гормонов крови

Параметры	Контрольная группа (n=20)	2-я группа	1-я группа
Агрессивные			
Кислотная продукция, мэкв/ч:			
базальная	2,81±0,36	6,0±3,95(13)	6,46±4,98(17)
стимулированная	11,84±1,09	20,3±4,1(15)	14,5±4,64(13)
Пепсиноген I, пг/мл	84,7±8,1	125,85±11,0(27)*	120,1±11,98(18)*
Гастрин, пг/мл:			
базальный	56,15±6,18	86,39±7,5(21)*	81,94±10,9(17)*
стимулированный	95,14±8,53	149,22±17,74(17)*	122,31±9,12(21)*
Защитные			
Простагландин E2, пг/мл	2040,9±46,81	1813,18±8,02(18)*	1678,33±5,35(9)*
Соматостатин, нг/мл	38,95±2,88	45,53±9,12(9)	28,83±4,08(12)*

* — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой.

При этом в теле желудка (ТЖ) у больных 1-й группы преобладает 1-я степень, а во 2-й группе — 2-я степень хронического воспаления (различия достоверны — $p<0,05$). Активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация) 1-й степени достоверно чаще отмечалась у больных 1-й группы, у них же достоверно чаще в ТЖ встречались хронический неатрофический гастрит и неизменная СОЖ, а кишечная метаплазия достоверно чаще наблюдалась во 2-й группе больных.

4. Функциональные исследования больных.

Результаты изучения функциональных данных представлены в табл. 4, из которой видно, что по сравнению с контрольной группой агрессивные свойства в группе больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР и не ассоциированной с НР, выше. Различия достоверны по уровню пепсиногена I ($p<0,002$ и $p<0,02$), базального ($p<0,002$ и $p<0,02$) и стимулированного гастрина ($p<0,002$ и $p<0,02$). При сравнении внутри 1-й и 2-й групп достоверных различий не выявлено. Защитные свойства у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной группой достоверно ниже по уровню простагландина E2 ($p<0,001$ и $p<0,001$) и в 1-й группе по уровню соматостатина ($p<0,05$). При сравнении внутри 1-й и 2-й группы простагландин E2 достоверно больше снижен в 1-й группе ($p<0,001$).

Изучение G- и D-клеток желудка и двенадцатиперстной кишки представлено в табл. 5.

Как видно из табл. 5, установлены достоверные различия по количеству G-клеток в двенадцатиперстной кишке в 1-й и 2-й группах: в контрольной группе $34,18\pm1,46$, во 2-й группе $71,0\pm10,7$ ($p<0,001$), в 1-й группе $67,16\pm8,7$ ($p<0,001$); в ПОЖ: в контрольной группе показатель составил $322,0\pm18,42$, во 2-й группе — $380,0\pm20,8$ ($p<0,001$), в 1-й группе — $396,84\pm24,15$ ($p<0,001$) — различия достоверны. Количество D-клеток в ПОЖ в контрольной группе составило $49,94\pm2,71$, в 1-й группе — $38,63\pm5,7$, во 2-й — $37,0\pm6,1$ — различия недостоверны. Достоверных различий внутри 1-й и 2-й групп также не выявлено.

Таблица 4

Полученные результаты говорят о гиперплазии G-клеток в ПОЖ и двенадцатиперстной кишке как у больных с персистенцией НР, так и без нее (по сравнению с контрольной группой). Вероятно, это характерно для ЯБ вообще, независимо от персистенции НР.

Возможно, в гиперплазии G-клеток определенная роль принадлежит и длительному приему ингибиторов протонной помпы, так как средняя продолжительность заболевания в 1-й и 2-й группах составила 6 и 7 лет соответственно.

Таким образом, проведенное исследование установило повышение «агрессивных» свойств желудочного сока у больных ЯБ независимо от связи ее с персистенцией НР. Защитные компоненты слизистой снижены, что подтверждает общую концепцию патогенеза язвы, которая образуется там и тогда, когда возникает дисбаланс агрессии и защиты. Это еще

Таблица 5

Показатели G- и D-клеток и их соотношение у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по сравнению с контрольной группой

	Контрольная группа (n=17)			2-я группа (n=26)			1-я группа (n=18)		
	G	D	G/D	G	D	G/D	G	D	G/D
Двенадцатиперстная кишка.	34,18 ±1,46	19,77 ±1,44	1,79 ±0,07	71,0 ±10,7*	29,9 ±8,1	2,6 ±2,1	67,16 ±8,7*	28,32 ±6,1	2,37 ±1,4
ПОЖ	322,0 ±18,42	49,94 ±2,71	6,44 ±6,7	380,0 ±20,8*	37,0 ±6,1	9,77 ±1,97	396,84 ±24,15*	38,63 ±5,7	10,27 ±4,2
Фундальный отдел желудка	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

раз подтверждает существующую концепцию патогенеза язвы. Наиболее ценные результаты получены у больных после успешной эрадикации НР, которая приводит к нормализации нарушенного равновесия (агрессия — защита) и служит основой для проведения эрадикационного лечения больных с персистенцией НР. У больных ЯБ, не ассоциированной с НР, терапия должна быть направлена на ликвидацию дисбаланса с использованием фармпрепаратов в зависимости от того, что лежит в основе его.

5. Лечение больных.

С учетом полученных морфофункциональных показателей больным ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР-инфекцией, проводили моно- и комбинированную терапию омепразолом и висмутом трикалия дицитратом.

Всего было проведено лечение 50 больных (мужчин 34, женщин 16), которых разделили на 2 группы в зависимости от уровня кислотности желудочного сока:

1-я группа состояла из 30 больных, у которых при суточной рН-метрии выявлена гиперацидность, им проводилась терапия омепразолом 20 мг 2 раза в день натощак за 30 мин до еды;

2-ю группу составили 20 больных, у которых при суточной рН-метрии выявлена нормо- и гипоацидность, они получали омепразол 20 мг 1 раз в день и висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки через 1 ч после еды.

Терапия назначалась в течение 4–8 нед, с контролем ЭГДС через 4 и 8 нед, до полного рубцевания язвы.

Оценка эффективности лечения:

1. Клиническая — по срокам купирования клинических проявлений обострения ЯБ у больных (боли в животе, изжога, тошнота, отрыжка, рвота, запоры, диарея).
2. Эндоскопическая (по срокам рубцевания язвы) — контроль проводился через 4 нед от начала лечения и далее при сохранившейся язве еще через 2–4 нед (в сумме срок наблюдения составил 6–8 нед).

Также оценивалась частота и выраженность побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

Основным критерием эффективности терапии являлись сроки рубцевания язвы при ЭГДС.

По данным ЭГДС средние размеры язвы до лечения составили $8,8 \pm 0,7$ мм (от 6 до 15 мм) и на фоне проводимой терапии через 4 нед лечения язва зарубцевалась в 100% случаев. При этом на фоне полного рубцевания язв обнаружен рубец звездчатой формы у 15 (30%) больных и линейный рубец у 35 (70%) больных.

Данные о сроках купирования клинических проявлений представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, на фоне проводимой терапии у больных все клинические проявления в среднем купировались за 3,1 дня (от 2 до 5 дней).

Таблица 6

Сроки купирования клинических проявлений (n=50)

Симптомы	Частота до лечения, %	Сроки купирования, дни
Дневные боли	100	3.0 ± 0.3
Ночные боли	58	3.1 ± 0.2
Изжога	62	2.9 ± 0.2
Отрыжка	40	2.3 ± 0.3
Тошнота	8	3.0 ± 0.2
Рвота	2	3.0 ± 0.3
Запоры	4	5.0 ± 0.4
Диарея	—	—

Побочные реакции встречались у 10 (20%) больных (табл. 7).

Побочные эффекты были слабо выражены, связаны, по нашему мнению, с интенсивностью блокады желудочной секреции, не требовали отмены лечения и купировались самостоятельно.

Данное исследование показало эффективность схемы, состоящей из омепразола и висмута трикалия дицитрата, в качестве моно- и комбинированной терапии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, в стадии обострения. Полученные результаты позволили разработать индивидуальный подход к выбору схемы терапии, основываясь на показателях суточной рН-метрии.

Таблица 7

Частота побочных реакций у больных на фоне проводимой терапии

Побочные проявления	Число больных
Тошнота	4 (8%)
Метеоризм	1 (2%)
Послабление стула	5 (10%)

Таким образом, выбор комбинированной или монотерапии зависит от уровня кислотности. При гиперацидности может быть проведена монотерапия омепразолом; при гипо- и нормоацидности терапия должна быть комбинированной — омепразолом в половинной дозе и висмутом трикалия дицитратом.

Выводы

1. ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР-инфекцией, манифестирует достоверно чаще в возрасте до 20 лет и протекает с достоверно менее выраженными диспепсическими проявлениями при сравнении с ЯБДК, ассоциированной с НР-инфекцией.

2. После успешной эрадикации НР изменяется характер течения ЯБ (удлиняется период ремиссии, болезнь протекает малосимптомно или бессимптомно, морфологическим субстратом обострения являются эрозивные изменения).

3. В связи с изменением клинической картины в группе больных после проведения успешной эрадикационной терапии необходимо продолжать динамическое наблюдение, включающее эндоскопию в связи с мало- и бессимптомностью обострений.

4. Агрессивные свойства желудочного сока у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки повышены независимо от персистенции НР-инфекции.

5. Защитные свойства слизи в обеих группах снижены, однако у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, преимущественно снижен простагландин E₂, а у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с НР, одновременно снижен уровень и простагландина E₂, и соматостатина.

6. У больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с НР, наблюдается гиперплазия G-клеток в двенадцатиперстной кишке и ПОЖ.

7. Выбор терапии при ЯБ, не ассоциированной с НР, должен быть ориентирован либо на понижение «факторов агрессии», либо на изменение «факторов защиты».

Литература

1. Минушкин О.Н., Аронова О.В. Современный взгляд на проблему эрадикации *Helicobacter pylori* //Практикующий врач. 2002. 1.С. 52-54.2.

2. Логинов А.С., Ильченко А.А., Мукамолова Г.Ф. и др. Сравнительная эффективность различных методов обнаружения *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью //Российский гастроэнтерологический журнал. 1998. N3. С.3-11

3. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии. //Клин. мед. — 2005. - №2. — С. 63-65.

4. Демина Е.А. Прогнозирование течения впервые выявленной язвенной язвы двенадцатиперстной кишки. //Автореф. к.м.н. — М., 2000

5. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003 №6 Стр.5-9.

6. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии. //Клин. мед. — 2005. - №2. - С. 63-65.

7. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) // Клин. мед. 2006. № 4. С. 63-67.

8. Циммерман Я.С. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения. //Клиническая фармакология и территориальный архив. - 1999. - №2. -С. 37-40.

9. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implication in gastric carcinogenesis //Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96, № 1. - P. 16-26.