

MODERN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PEPTIC ULCER Sherieva A.Yu. (Russian Federation) Email: Sherieva555@scientifictext.ru

Sherieva Albina Yurievna – Student,
MEDICAL FACULTY,
NORTH OSSETIAN STATE MEDICAL ACADEMY, VLADIKAVKAZ

Abstract: YAB continues to be one of the most common diseases of the digestive system. Despite the tendency to reduce the frequency of hospitalization of patients with uncomplicated course of NSA, there was an increase in the frequency of complicated forms of the disease, which is mainly due to the growing intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The leading role in the etiology of NSA belongs to *Helicobacter pylori* infection. Not associated with *H. pylori* can be gastroduodenal ulcers caused by NSAIDs, as well as ulcerative lesions that have arisen in other diseases (symptomatic ulcers of the stomach and duodenum). Diagnosis of UB includes mandatory testing for pylori and conducting eradication of infection in case of positive results. Currently, the standard triple therapy with clarithromycin and amoxicillin, as well as quadrotherapy with bismuth preparations serve as the first-line anti-*Helicobacter* treatment regimens. As schemes second line used kvadroterapiya therapy with bismuth triple therapy with levofloxacin. Treatment regimens of the third line are selected after individual determination of the sensitivity of the strains to antibiotics. Control of anti-*Helicobacter* treatment is carried out not earlier than 4 weeks after the end of eradication.

The aim of publication. To present modern concept on etiology and pathogenesis of the peptic ulcer (PUD) to general practitioners, to acquaint them with modern diagnostic methods and main treatment approaches of this disease. Summary. The PUD continues to remain one of the most widespread digestive disease. Despite a tendency to decrease of hospital admission rate of patients with uncomplicated PUD, increase in complicated forms of disease rate is noted that it is related mainly to the growing intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Helicobacter pylori* infection has a leading role as PUD ethological factor. Non-*H. pylori*-associated gastroduodenal ulcers may be caused by NSAID intake or may develop within the other nosological entities (symptomatic stomach and duodenal ulcers). PUD diagnosis includes obligatory testing for *H. pylori* infection and carrying out eradication in the case of positive takes. At the present time the first line of antihelicobacter therapy includes standard triple clarithromycin and amoxicillin-based therapy, as well as quadrotherapy with bismuth drugs. The second line eradication therapy includes quadrotherapy with bismuth drugs and triple levofloxacin-based therapy. The third line therapy modes should be chosen after assessment of individual antibiotic sensitivity of *H. pylori* strains. The efficacy control of antihelicobacter treatment should be carried out not earlier than 4 weeks after the end of eradication.

Conclusion. Strict conformance of diagnostic algorithm for this category of patients as well as the eradication therapy protocol allows to decrease considerably the risk of recurrence of PUD and its complications.

Keywords: gastric ulcer, duodenal ulcer, *Helicobacter pylori* infection, eradication, proton pump inhibitors.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ Шериева А.Ю. (Российская Федерация)

Шериева Альбина Юрьевна – студент,
лечебный факультет,
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Аннотация: ЯБ продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Несмотря на тенденцию к снижению частоты госпитализаций больных с неосложненным течением ЯБ, отмечено увеличение частоты осложненных форм заболевания, что связано, главным образом, с растущим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Ведущая роль в этиологии ЯБ принадлежит инфекции *Helicobacter pylori*. Не ассоциированными с *H. pylori* могут быть gastroduodenальные язвы, обусловленные приемом НПВП, а также язвенные поражения, возникшие в рамках других заболеваний (симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки). Диагностика ЯБ включает в себя обязательное тестирование на *H. pylori* и проведение эрадикации инфекции в случае получения положительных результатов. Схемами антигеликобактерного лечения первой линии в настоящее время служат стандартная тройная терапия с кларитромицином и амоксициллином, а также квадротерапия с препаратами висмута. В качестве схем второй линии применяются квадротерапия с препаратами висмута и тройная терапия с левофлоксацином. Схемы терапии третьей линии подбирают после индивидуального определения чувствительности штаммов *H. pylori* к антибиотикам. Контроль антигеликобактерного лечения проводится не ранее чем через 4 недели после окончания эрадикации.

Цель публикации. Довести до практикующих врачей современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни (ЯБ), познакомить с применяющимися в настоящее время методами диагностики и основными подходами к лечению данной патологии.

Заключение. Строгое соблюдение алгоритма обследования рассматриваемой категории больных и протокола эрадикационной терапии позволяет значительно снизить риск развития рецидивов ЯБ и ее осложнений.

Ключевые слова: язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация, ингибиторы протонной помпы.

Актуальность проблемы обусловливается сохраняющейся в настоящее время высокой частотой и распространенностью язвенной болезни (ЯБ), ее длительным течением с возможным формированием часто рецидивирующих и трудно рубцующихся язв, риском развития серьезных осложнений, требующих во многих случаях проведения оперативных вмешательств, значительными расходами, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов. Не всегда удовлетворительные результаты обследования и лечения являются нередко следствием ошибок, допускаемых в диагностике (в частности, инфекции *Helicobacter pylori*) и лечении больных. Большое клиническое значение имеет растущая устойчивость *H. pylori* к антибиотикам. Все это ставит на повестку дня необходимость подготовки рекомендаций, которые помогли бы врачу выбрать для каждого конкретного пациента оптимальный план диагностики и терапии.

Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением ЯБ служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

Факторы предрасполагающие к развитию язвенной болезни

Факторы агрессии

- кислотно–пептический
- контаминация СОЖ и ДК НР
- гипертонус n. Vagus
- гипергастринемия
- увеличение массы обкладочных париентальных клеток
- активация процессов перекисного окисления липидов
- лекарственные средства
- проульцерогенные алиментарные факторы
- вредны привычки
- ПГF₁
- дуоденогастральный рефлюкс
- гастродуоденальная дисмоторика
- обратная диффузия H⁺
- аутоиммунная агрессия

Факторы защиты

- слизисто-бикарбонатный барьер
- активная регенерация поверхностного эпителия
- оптимальное кровоснабжение
- антродуоденальный кислотный тормоз
- синтез простагландинов ПГЕ₂, эндорфинов, энкефаминов
- противоульцерогенные алиментарные факторы

Таблица 1. Методы диагностики язвенной болезни

Обязательные лабораторные исследования	Обязательные инструментальные исследования
<ul style="list-style-type: none"> • клинический анализ крови • (при изменениях — каждые десять дней) • общий анализ мочи • биохимический анализ крови: общий белок + фракции, аминотрансферазы, билирубин, глюкоза, Na, K, Ca, Cl, Fe • группа крови и резус-фактор • анализ кала на скрытую кровь 	<ul style="list-style-type: none"> • рентгенологическое исследование • ФЭГДС с прицельной биопсией (при локализации язвы в желудке — 4—6 биоптата из дна и краев язвы) и гистологическим исследованием
	<p>Дополнительные исследования (по показаниям)</p>

<ul style="list-style-type: none"> • диагностика <i>Helicobacter Pylori</i> • исследование желудочной секреции методом фракционного зондирования 	<ul style="list-style-type: none"> • определение уровня сывороточного гастрина; • УЗИ печени, желчных путей, поджелудочной железы; • компьютерная томография
--	---

Методы диагностики *Helicobacter Pylori*

1. Прямые:

- **морфологический** — «золотой стандарт» диагностики *HP* инфекции. Применяется при первичной диагностике *HP* и для контроля эрадикации;
- **бактериологический** — посевы с биоптатов *СОЖ* на кровяные питательные среды. Степень обсеменения зависит от числа выросших микробных колоний. Возможно определение чувствительности *HP* к конкретному антибактериальному препарату. Применяется в случаях инфекции *HP*, резистентной к обычным схемам эрадикационной терапии;
- **постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР)** — типирование штаммов по фрагментам генома бактерий *HP* в полученной чистой культуре, или в любом биологическом материале, содержащем *HP*. На сегодняшний день является самым точным.

2. Косвенные:

- **серологические (иммунологические) методы диагностики *HP*** — оценка состояния гуморального иммунного ответа на антигены *HP*; экспресс-серологическую диагностику *HP* широко применяют в качестве первичной диагностики инфекции при проведении эпидемиологических обследований населения и наличии, по данным анамнеза, диагноза ЯБ ДК (когда проведение эндоскопии необязательно); не применяют для контроля результатов эрадикации;
- **уреазный дыхательный тест** — определение % содержания изотопа ^{13}C , ^{14}C в выдыхаемом больным CO_2 , образующегося под действием уреазы *HP* при расщеплении в желудке меченой мочевины; степень инфицирования *HP* определяется % меченого углерода в выдыхаемом больным воздухе; применяют при первичной диагностике *HP* и для контроля эрадикации;
- **экспресс-уреазный (биохимический) тест** — определение времени изменения цвета среды, содержащей мочевины и индикатор *pH*, от желтого к малиновому, после помещения в нее биоптата *СОЖ*; основан на высокой уреазной активности бактерий *HP*, применяется при первичной диагностике *HP*, является самым дешевым из всех методов диагностики *HP*.

— в зависимости от способа получения биологического материала: *инвазивные* и *неинвазивные*.

— в зависимости от метода получения биологического материала: *эндоскопические* и *неэндоскопические*.

— виды диагностики *HP*: *первичная* и *контроль эрадикации*.

Биологический материал для проведения исследований — биоптаты *СОЖ* или *ДК*, капиллярная кровь, сыворотка крови, кал, слюна, зубной налет и желудочный сок.

Контроль эрадикации *HP*:

- не ранее чем через месяц после окончания терапии;
- при неосложненной ЯБ ДК — можно не проводить или использовать дыхательный уреазный тест;
- при осложненной ЯБ и после ваготомии — обязательная контрольная эндоскопия с прицельной множественной биопсией, при невозможности — необходим дыхательный уреазный тест.

Эндоскопическое исследование:

- является ведущим, наиболее точным и информативным методом диагностики ЯБ;
- подтверждает наличие язвенного дефекта;
- уточняет его локализацию, глубину, форму, размеры;
- проводится биопсия с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Рентгенологический метод исследования

Прямой признак язвы — «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки.

Косвенные признаки язвы — местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, гиперсекреция натовшак, нарушения гастродуоденальной моторики.

Диетотерапия язвенной болезни:

- питание частое, дробное, механически и химически щадящее;
- стол № 1а (пища в жидком и желеобразном виде) и стол № 1б (пища в кашицеобразном и пюреобразном виде) назначают на два-три дня при выраженных симптомах, тяжелом течении и осложнениях ЯБ; затем переходят на стол № 1;
- исключают индивидуально непереносимые продукты;
- прием пищи дробный шесть раз в сутки;

- в пищевом рационе ограничивают легкоусвояемые углеводы (*сти- мулируют ВНС и повышают секрецию НСЛ*);
- животных белков — 110—125 г/сут;
- необходимо ликвидировать дефицит витаминов, микроэлементов;
- ограничивают поваренную соль (10—12 г/сут), овощи и фрукты, содержащие грубую растительную клетчатку, употребление жилистого мяса, хрящей,
- соблюдается принцип химического и термического щажения;
- необходимо исключение острых блюд, маринованных, копченых продуктов, кофе, алкоголя, газированных напитков;
- через 1—1,5 месяца после активной фазы ЯБ рекомендуются тренировочные «зигзаги» — расширение диеты за счет индивидуально хорошо переносимых продуктов;
- цель — стол № 15 (общий стол).

Прочие рекомендации: отказ от приема НПВП (в том числе анальгетиков при болевом синдроме), при невозможности отмены — уменьшение дозы, выбор НПВП с минимальным воздействием на СО ЖКТ.

Основные группы лекарственных средств, используемые в лечении ЯБ

Таблица 2. Антигеликобактерные лекарственные средства

Группы лекарственных средств	Название лекарственных средств
Производные 5-нитроимидазола	Метронидазол, Тинидазол
Производные нитрофурана	Фуразолидон, Нитрофурантоин, Фурадонин
Препараты коллоидного висмута (субцитрат, субсалицилат)	Де-нол, Вентрисол, Бисмофальк
Антибиотики	Амоксициллин, Кларитромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Тетрациклин, Левофлоксацин, Рифабутин

Таблица 3. Антисекреторные средства

Группы лекарственных средств	Название лекарственных средств
Блокаторы гастриновых Рецепторов	Проглумид
М-холинолитики: неселективные селективные	Хлорозил; Гастроцепин, Телензепин
Блокаторы H ₂ -гистаминовых Рецепторов	Циметидин, Ранитидин, Фамотидин, Низатидин, Роксатидин
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, Лансопризол, Пантопризол, Рабепразол, Эзомепразол
Антациды и адсорбенты: всасывающиеся	Натрия гидрокарбонат (сода), Магния оксид(жженая магнезия), Магния карбонат, Кальция карбонат (мел осажденный), Ренни (кальция карбонат и магния карбонат), Смесь Бурже (бикарбонат натрия, сернокислый натрий, фосфорнокислый натрий), Тамс (кальция карбонат и магния карбонат)
невсасывающиеся	Алюминия гидроксид (глинозем), Альфогель (алюминия фосфат), Альмагель, Альмагель А, Фосфалюгель, Маалокс, Гастал, Компенсан, Алюгастрин, Гелюсил-лак, Пее-хоо, Глина белая
адсорбирующие	Висмута нитрат основной, Викалин, Викаир, Де-нол (Вентрисол)

Гастроцитопротекторы (способствуют активации синтеза гликопротеинов желудочной слизи, улучшая ее качественный состав, гидрофобность и повышая резистентность слизистой оболочки желудка и ДПК):

- *Мизопростол (цитотек, сайтотек)* — синтетический аналог P_g E1;
- *Энпростил (арбапростил, риопростил, тимопростил)* — синтетический аналог P_g E2;
- *Натрия карбеноксолон (биогастрон)* — из корня солодки;
- *Сукральфат (вентер)* — алюминиевая соль сульфатированного дисахарида;

- *Смекта* — глина белая;
- *Препараты висмута* (*Де-нол, Трибимол, Вентрисол, Бизмат, Биснол, Пепто-бисмол, Бисмофальк*).

Препараты группы метоклопрамида — «прокинетики» (нормализуют моторно-эвакуаторную функцию желудка и ДК):

1. Селективные блокаторы дофаминовых рецепторов:
 - *Домперидон (Мотилиум)*;
 - *Сульпирид (Эглонил)*.
2. Неселективные блокаторы дофаминовых рецепторов:
 - *Метоклопрамид (церукал, реглан)*.

Спазмолитики миотропного действия:

- *Папаверин, Но-шпа, Галидор, Феникаберан, Альверин*;
- *Метеоспазмил (Альверин + Симетикон)*;
- *Спазмоаналгетики* — *Дюспаталин (Мебеверин), Максиган, Ревалгин, Спазмалгон, Спазган, Спазмалин, Небалган*.

Репаранты (*Солкосерил, масло облепихи, Калефлон, Гастрофарм*) способствуют улучшению регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка и ДК и заживлению язвенного дефекта. В настоящее время они используются только при длительно не рубцующихся язвах с частыми рецидивами, чаще симптоматических.

Иммуномодуляторы (*Тималин, Тактивин, Тимоген, Левамизол*) используются в комплексной терапии язвенной болезни желудка и ДК при наличии признаков иммунодефицита, алиментарной недостаточности, дистрофии, длительно не рубцующихся медиогастральных язвах.

Седативные, антидепрессивные лекарственные средства, анксиолитики и др. рекомендуются при астеноневротическом синдроме.

Эрадикационная терапия. Под «эрадикацией» *Helicobacter Pylori* (НР) понимают полное уничтожение как вегетативных (спиралевидных), так и кокковых форм этих микроорганизмов. Показания: ЯБ желудка и ДК в стадии обострения или ремиссии, осложненная ЯБ.

Эрадикационные схемы должны быть хорошо переносимыми, достаточно простыми в использовании и экономически оправданными. Для решения этих вопросов были разработаны международные рекомендации, регламентирующие действия клиницистов при лечении ЯБ — «Маастрихтский консенсус».

В **схемах эрадикационной терапии** используют препараты из двух фармакологических групп — *антибактериальные* (два-три лекарственных средства) и одно *антисекреторное* средство. В качестве *антисекреторных* препаратов предпочтительно использование ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Общие принципы современной антигеликобактерной терапии:

- основой лечения является использование «тройной» схемы
- курс сочетанной антибактериальной терапии ЯБ составляет 7—10—14 дней (7 дней при использовании ИПП последних поколений);
- после завершения курса эрадикационной терапии (исключение неосложненная ЯБ ДК) необходимо «долечивание» больных с использованием одного из антисекреторных средств — ИПП или блокатора H₂-рецепторов гистамина;
- эффект эрадикации НР оценивают через четыре-шесть недель после завершения приема антибактериальных препаратов и ИПП;
- оптимальный метод контроля эрадикации — дыхательный тест.

Таблица 4. Терапия первой линии — «тройная» (7—14 дней)

ИПП в стандартной дозе 3 раза/день + Кларитромицин + Амоксициллин (Метронидазол или Тинидазол)
Омепразол 20 мг / Лансопразол 30 мг / Пантопразол 40 мг / Рабепразол 20 мг / Эзомепразол 20 мг 2 раза в день + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день / Метронидазол 500 мг 2 раза в день / Тинидазол
1. ИПП принимают за 30 мин до еды. 2. Антибактериальные препараты назначают во время еды. 3. После окончания эрадикационной терапии продолжают антисекреторное лечение (кроме неосложненной ЯБ ДК):
• ИПП в стандартной дозе 1 раз в день в 8.00 четыре недели — ЯБ ДК и шесть недель — ЯБ желудка;
• H ₂ — блокатор в СД 1 раз в день в 20.00 восемь недель — ЯБ ДК и 16 недель — ЯБ желудка

Резервная схема эрадикации:

ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + Левофлоксацин 500 мг или Рифабутин 300 мг 1 раз в день.

Терапия второй линии — «квадротерапия» (десять дней) при неэффективности терапии первой линии:

ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + Тетрациклин 500 мг 4 раза в день + Висмута Субсалицилат или Субцитрат 120 мг 4 раза в день + Метронидазол 500 мг 3 раза в день
или Фуразолидон 50 — 150 мг 4 раза в день.

Если не удалось достичь успеха после двух адекватных курсов эрадикационной терапии, необходимо провести тесты на чувствительность к антибиотикам и терапию «третьей линии» — использование антибактериальных средств направленного действия.

Список литературы / References

1. *Shay H., Sun D. C.H.* Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer // Bockus H.L. Gastroenterology. Philadelphia-London, 1968. Vol. 1. P. 420-65.
2. *Spechler S.J.* Peptic ulcer and its complications // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002. - Vol. 1. - P. 747-81.
3. *Göke Hrsrg.B., Beglinger Ch.* Gastroenterologie systematisch. Bremen-London-Boston, 2007, 2 Auflage. -S. 150-70.
4. *Ramakrishnan K., Salinas R.C.* Peptic ulcer disease. Am Family Physician, 2007; 76: 1005-12.
5. *Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А.* Язвенная болезнь. М., Медицина, 1987. 288 с. [Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer. M, Meditsina, 1987. 288 p.]
6. *Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al.* Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion, 2011; 84:102-13.
7. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г. Статистические материалы МЗ РФ, 2000. [Health of the Russian population and activity of healthcare institutions in 1999. Statistical materials ministry of healthcare of the Russian Federation, 2000.]
8. Hawkey C.J., Wight N.J. Clinician's manual on NSAIDS and gastrointestinal complications. - London: Life Science Communications, 2001. 56 p.
9. Ивашкин В.Т., Степанов Е.В., Баранская Е.К. и др. Взаимосвязь результатов лазерного ¹³C-уреазного дыхательного теста и морфологического состояния гастродуоденальной слизистой оболочки при различных H. pylori-ассоциированных заболеваниях. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол, 2006; 16(3):77-85. [Ivashkin V.T., Stepanov E.V., Baranskaya E.K. et al. Interrelation of results of laser ¹³C-urease breath test and morphological condition of a gastroduodenal mucosa at various H. pylori-associated diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol, 2006; 16 (3):77-85].
10. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/ Florence Consensus report // Gut Online First, published on October 5, 2016 as 10.1136/gutjnl-2016-312288.
11. *Chung C.S., Chiang T.H., Lee V.C.* A systemic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. Korean J Intern Med., 2015; 30: 559-70.
12. *Бурков С.Г.* Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996, 217 с. [Burkov S.G. Digestive diseases in pregnancy. M.: KRON-PRESS, 1996, 217 p.]
13. *Бурков С.Г.* Стратегия диагностики и медикаментозного лечения заболеваний органов пищеварения у беременных. Эксперим клин гастроэнтерол., 2009; 7:72-8. [Burkov S.G. Strategy of diagnosis and pharmaceutical treatment of digestive diseases in pregnancy. Eksperim klin gastroenterol 2009; 7:72-8].
14. *Cappell M.S.* The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. Gastroenterol Clin N Am 2003; 32:123-79.
15. *Mahadevana U., Kaneb S.* American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. Gastroenterology, 2006; 13:283-311.
16. *Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H.* Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. Gastroenterology, 1990; 99: 345-51.
17. *Moodlin I.M., Sachs G.* Acid related diseases. Biology and treatment. D-Konstanz, 1998. P. 217-41.
18. *Soll A.H.* Peptic ulcer and its complications // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. - Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1998. Vol. 1. P. 620-78.
19. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.

- [*Helicobacter pylori* infection diagnostics and treatment in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.*, 2012; 22 (1):87-9].
20. *Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N.* Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2014; 29 (Suppl. 4):20-4.
 21. *Terano A., Arakawa T., Sugiyama T. et al.* Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007; 42(8):690-3.
 22. *Хакимова Д.Р.* Часторецидивирующие язвы двенадцатиперстной кишки: факторы, способствующие формированию, и тактика лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [*Khakimova D.R.* Frequently relapsing duodenal ulcers: predisposing factors and treatment approach. MD degree thesis, author's abstract. М., 2004].
 23. *Евсеев М.А., Клишин И.М.* Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(3):55-62. [*Evseyev M.A., Klishin I.M.* Proton pump inhibitors antisecretory therapy efficacy at gastroduodenal ulcerative bleedings. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2010; 20(3):55-62].