



Е.В. Голубкина¹, А.Р. Умерова¹, Н.В. Камнева¹, А.Н. Панов², В.М. Сорокин³

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С *HELICOBACTER PYLORI*: ГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

¹Астраханская государственная медицинская академия

Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121. E-mail: kamnevy@mail.ru

²Городская клиническая больница №3

Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, 2

³Ростовский-на-Дону противочумный институт

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40

Рассматриваются различные группы нестероидных противовоспалительных препаратов с точки зрения их эффективности и безопасности. Представлены сведения о возможных осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта. Приводятся принципы медикаментозного лечения НПВП-гастропатии, ассоциированной и неассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: гастропатия, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибитора протонной помпы, *Helicobacter pylori*.

E.V. Golubkina¹, A.R. Umerova¹, N.V. Kamneva¹, A.N. Panov², V.M. Sorokin³

NSAI-GASTROPATHY ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*: ORIGINATION AND BASIC THERAPY

¹Astrakhan State Medical Academy

121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia. E-mail: kamnevy@mail.ru

²State Clinical Hospital №3

²Khbinskaya str., Astrakhan, 414038, Russia

³Control plague Research Institute

117/40 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia.

Different groups of non-steroidal anti-inflammatory remedies are analyzed in respect of its efficacy and safety. The information concerning gastric and intestinal sequelae is presented. The approaches in treatment of NSAI-gastropathy are shown in dependence of *Helicobacter pylori* involvement into the affection.

Keywords: gastropathy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitor, *Helicobacter pylori*.

В последние годы отмечается отчётливый рост патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающей вследствие негативного влияния различных классов лекарственных препаратов. Именно поэтому проблеме «лекарственной» патологии ЖКТ придается в наши дни столь важное значение [1, 2].

Одной из групп лекарственных препаратов, имеющей чрезвычайно широкое применение во всех областях медицины, является группа нестероидных

противовоспалительных препаратов (НПВП), которая обладает уникальным сочетанием свойств: анальгетическим, жаропонижающим, противовоспалительным, дезагрегантным [3, 4].

Серьезной проблемой, ограничивающей применение НПВП, является риск развития осложнений [5]. Среди них наибольшее значение имеет поражение ЖКТ (НПВП-гастропатия). НПВП-гастропатия – это патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом



НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечений, перфорации). Наиболее частое побочное проявление НПВП-терапии – это диспепсия (различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ, такие как гастралгии, тошнота, ощущение тяжести в эпигастриальной области и др.), которые не сопровождаются видимым повреждением слизистой оболочки. Диспепсия не является прямой угрозой для жизни, но серьезно влияет на качество жизни пациентов и нередко становится причиной отказа от НПВП [5]. Напротив, такие осложнения НПВП-терапии, как кровотечения из ЖКТ и перфоративные язвы, могут вести к риску смертельных исходов, в связи с чем возрастает число госпитализаций [4, 6, 5].

Ведущий механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ). Особенно большое значение имеет селективность НПВП в отношении изоформ ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая (ЦОГ-1) постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП [4].

Так применение неселективных НПВС (н-НПВП) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ более чем в 4 раза, а суммарное число летальных исходов достигает 5-15 на 100 тыс. жителей в год [7, 8]. По данным литературы наименьший риск осложнений (желудочно-кишечные кровотечения и перфорации) выявляются при применении таких н-НПВП, как ибупрофен и диклофенак, но в низких дозах; большие дозы ассоциированы с таким же риском осложнений как и у других НПВП [3, 9, 10]. Максимальная опасность развития кровотечения вне зависимости от принимаемого НПВП возникает на первой неделе приема, снижается при продолжении приема и падает через неделю после прекращения приема данных лекарственных препаратов. Риск кровотечения повышается с увеличением дозы НПВП и одновременным включением в терапию ещё одного НПВП. [11].

Синтезированные в конце 90-х годов препараты группы коксибов, представляющие собой селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целикоксиб, рофекоксиб), демонстрируют свою безопасность по сравнению с н-НПВП в отношении желудочно-кишечных проявлений. При применении данной группы препаратов гастродуodenальные язвы выявляются реже. Реже наблюдаются симптомы со стороны ЖКТ и, следовательно, реже отменяется противовоспалительная терапия, но в зависимости от применения конкретного коксиба [12]. В то же время указывается, что усиление действия коксибов ацетилсалициловой кислотой не вилуирует их преимущество по безопасности по сравнению с н-НПВП [13]. Французскими учёными представлен статистический анализ национальной базы данных CADEUS, включающий в себя сведения о 23535 больных, принимавших целикоксиб и рофекоксиб, и 22919 больных, получав-

ших н-НПВП. Авторы показали, что в настоящее время, частота серьёзных осложнений со стороны ЖКТ представляется достаточно низкой. Так частота госпитализаций из-за проблем, связанных с ЖКТ, у лиц, регулярно принимающих НПВП, составила лишь 5,9 эпизода на 10 000 пациентов. При использовании н-НПВП побочные проблемы возникали ещё реже – 3,3 эпизода на 10 000 больных в год. Как видно, в реальной практике последних лет, частота НПВП-гастропатии оказывается намного ниже, чем заявленная ранее [14]. Несомненно, это является следствием образовательной работы и эффективной профилактики.

Наименее опасными для слизистой оболочки ЖКТ являются селективные НПВП (с-НПВП). Это группа ингибиторов ЦОГ-2, одним из представителей которой является нимесулид (Найз), весьма популярный в нашей стране. Он не уступает по лечебному действию другим НПВП, в частности, диклофенаку [15, 16]. Данный препарат отличают особые свойства, которые могут снижать повреждающее действие на ЖКТ. Доказана его способность тормозить выделение гистамина тучными клетками и продукцию свободных радикалов, что имеет принципиальное защитное действие при индуцированном *Helicobacter pilory* (Н.р.) воспалении слизистой оболочки желудка [15]. При использовании нимесулида существенно реже развиваются симптомы диспепсии; он безопаснее в отношении таких осложнений, как язвы и кровотечения верхних отделов ЖКТ [5, 17, 18]. В популяционном исследовании Laporte J. (по типу «случай-контроль») определялся риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема нимесулида. Всего было проанализировано 2813 эпизодов кровотечения, контроль составили 7193 больных без этого осложнения. Нимесулид оказался безопаснее, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, отношение шансов для нимесулида составило 2,3, при этом для диклофенака 3,7, мелоксикама 5,7, а рофекоксиба 7,2 [19]. Проводилось исследование по безопасности нимесулида у больных с высоким риском ЖКТ-осложнений. Нимесулид в дозе 200 мг назначался 20 больным, непосредственно перед этим проходившим курсовое противовоспалительное лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или 12-ти перстной кишки, возникших на фоне приема других НПВП. Контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-гастропатии назначался диклофенак 100 в ректальных свечах. Число рецидивов язв через 2 месяца наблюдения возникло лишь у 1 больного на нимесулиде (5.6%) и у трети больных (33.3%), получавших диклофенак ($p < 0.05$) [16].

Решению проблемы профилактики и лечения НПВП-гастропатии уделяется большое внимание как в нашей стране, так и за рубежом. Комплекс мер включает в себя: рациональное и осторожное использование НПВС с учетом факторов риска; применение цитопротективных препаратов, применение антисекреторных средств; эрадикацию инфекции Н.р.

Одним из факторов риска развития гастропатии, индуцированной НПВС, является язвенная болезнь (пептическая язва) и её осложнения в анамнезе. Сардинская согласительная конференция утвердила положение о том, что всем больным, у которых ранее была подтверждена пептическая язва, при приеме НПВП необходимо назначать профилактическое противовоспалительное лечение [20].

Пациентам, которые относятся к группе высокого ри-



ска (в анамнезе осложненная язва, особенно недавняя), лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, то её следует назначать с максимальной осторожностью: с-НПВП с курсом мизопростол или ингибитора протонной помпы (ИПП). Больным, относящимся к группе умеренного риска (в анамнезе неосложнённая язва) следует рекомендовать с-НПВП или н-НПВП в сочетании с мизопростолом или ИПП [21]. Что касается Н.р., то это независимый и дополнительный фактор риска, который нужно рассматривать отдельно [3].

Синтетический аналог простагландина – мизопростол в дозе 800 мкг/сут., – существенно снижает частоту серьёзных желудочно-кишечных осложнений, таких как перфорация и кровотечение. По данным Rostom A. с соавт. при применении дозы 800 мкг/сут. риск возникновения язвы (относительный риск 0,17) значительно снижается по сравнению с применением дозы 400 мкг/сут. (относительный риск 0,39 при $p=0,00055$). Что касается предотвращения образования язвы двенадцатиперстной кишки, разница в зависимости от дозы не выявляется [22].

Появление наиболее мощного класса антисекреторных средств сыграло свою положительную роль [23]. ИПП являются высокоэффективными препаратами для профилактики и лечения НПВП-гастропатий в стандартных дозах. Так, при постоянном приёме НПВП через 6 месяцев лечения ИПП более чем у 90% обследованных при эзофагогастродуоденоскопии не выявлялось ни язв, ни эрозий (90% – при приёме пантопразола 20 мг/сут.; 95% – 40 мг/сут.; 93% – при приёме омепразола 20 мг/сут.) [24].

Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* установила, что поддерживающая терапия ИПП (для больных с язвенной болезнью или язвенным кровотечением, длительно принимающих НПВП) более эффективна, чем эрадикация Н.р. для предотвращения язвы или кровотечения [25]. Однако в условиях высокой частоты инфекции Н.р. вряд ли можно ограничиться лишь назначением ИПП. Мощное подавление желудочной секреции у лиц, инфицированных Н.р., оказывает влияние на топографию гастрита, предрасполагая к гастриту преимущественно тела желудка, так как из-за изменения интрагастрального pH, бактерии «переселяются» в тело желудка из антрального отдела, где может наблюдаться высокая степень колонизации микроорганизма и, следовательно, активизация воспаления слизистой оболочки. ИПП или высокие дозы H₂-блокаторов могут ускорить утрату специализированных желёз, приводя к атрофическому гастриту, то есть предраковому заболеванию. Эрадикация Н.р. перед длительным антисекреторным лечением является профилактикой таких изменений [3]. В то же время, только эрадикация Н.р. недостаточно для предотвращения возникновения язв у больных, длительно принимающих НПВС, но пациентам, которые впервые начинают принимать НПВС, перед началом их курса, антихеликобактерная терапия может предотвратить пептическую язву или кровотечение [25].

Вопросам связи патологии верхних отделов ЖКТ, ассоциированной с приёмом НПВП, и инфекции Н.р. в последние годы уделяется большое внимание. Отмечается высокая частота выявления Н.р. у пациентов с НПВП-гастропатией, особенно у лиц, принимающих новые препараты из группы ингибиторов ЦОГ-2 [26]. При наличии таких осложнений, как перфорация и кровотечение, особенно среди пожилых пациентов, принимающих НПВП,

хеликобактерии, напротив, выявляется значительно реже [27]. У больных с клинически выраженной диспепсией, ассоциированной с Н.р. на фоне приёма НПВП, чаще выявляется гастрит, а не язвообразование [28].

Метаанализ данных об эффективности эрадикации Н.р. у пациентов с НПВП-гастропатией показал, что эрадикационная терапия в целом снижает риск возникновения пептической язвы [29]. Однако ряд исследователей утверждает, что эрадикация не даёт клинически значимых побочных эффектов в отношении сроков заживления и предотвращения формирования язв у пациентов, принимающих НПВП [30, 31]. Что касается пациентов, находящихся на длительном лечении среднетерапевтическими дозами аспирина, эрадикационная терапия может предотвращать повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [32]. Так же приводятся данные, что нет различия в длительностях курсов НПВП для создания значительного риска повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки (язвы, кровотечения, перфорации) у Н.р.-положительных больных. Н.р. и НПВП, вероятно, являются независимыми повреждающими причинами. И вопрос о диагностике Н.р.-инфекции у лиц, принимающих НПВП без признаков диспепсии, остаётся дискуссионным. Есть сведения о взаимосвязи между Н.р. инфекцией и аспиринотерапией в зависимости от различных уровней секреции у больных с Н.р. [33]. При высоком уровне кислотности аспирин и Н.р.-инфекция могут синергично разрушать слизистую, в то же время при низкой кислотности инфекция наоборот может замедлять развитие гастропатий [34]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что эрадикация Н.р. у больных, получающих длительную НПВП-терапию, не позволяет предотвратить формирование язвенных дефектов [35]. Есть мнение, что НПВП обладают прямым подавляющим воздействием на хеликобактерию. Так, в экспериментах на животных было показано, что Н.р. и индометацин могут оказывать синергический повреждающий эффект на эпителий желудка при одновременном попадании, в то же время, предшествующая приёму индометацина колонизация Н.р. в желудке оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка [36]. Наличие CagA-положительного штамма Н.р. у пациентов с НПВП-гастропатией, ассоциируется с двукратным увеличением риска кровотечений из язвенного дефекта [37].

Четвёртое Московское соглашение от 2010 года определило стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Н.р. заболеваний. Так, для медикаментозного лечения повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приёмом НПВП, целесообразно отменить приём НПВП и использовать H₂-блокатор (фамотидин) или ИПП и висмута трикалия дигидрат продолжительностью четыре недели. Если приём НПВП нельзя отменить, целесообразно назначение сопутствующей терапии ИПП на весь период приёма НПВП. Больным с НПВП-гастропатией показано продолжение приёма НПВП, но целесообразно назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако такое лечение не исключает развития осложнений НПВП-гастропатии и не отменяет необходимости приёма антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям. Обязательной является диагностика Н.р., при выявлении которой должна быть проведена эрадикация с использованием схем антихеликобактерной терапии [38].



ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник, Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых / Дроздов В.Н. // М.: Анахарсис. - 2003. - 180 с.
2. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007. - Vol. 38. - P. 527-36.
3. Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта / Т.Л. Лапина // Росс.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2009. - №4. - С. 13-18.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов - Росс.мед. журн. - 2002. - Т. 10, №4. - С. 206-212.
5. Каратеев, А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. / - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - 167 с.
6. Свиницкий А.С. Ингибиторы ЦОГ-2: панацея от побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств или новые проблемы? / А.С. Свиницкий, Н.И. Хомченко-ва, О.Г. Пузанова // - Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №1 (11). - С. 11-16.
7. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs - nice or necessary? // *Rew Gastroenterol Dis.* - 2004. - Vol. 4. - P. 33-41.
8. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury // *Curr Treat Options Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 9. - P. 147-56.
9. Швец Н.И. Осложнения со стороны пищеварительного тракта, обусловленные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 2. Снижение риска развития и лечения гастропатий / Н.И. Швец, Т.М. Бенца // Укр. мед. часопис. - 2004. - №5 (43). - С. 75-82.
10. Henry D., Lim LL-Y., Garcia Rodriguez L.A., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. // *BMJ* 1996. - Vol.312. - P. 1563-6.
11. Lewis S.C., Langman M., Laporte J.-R. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. // *Br J Clin Pharmacol.* - 2002. - Vol. 54. - №3. - P. 320-326.
12. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., et al/ Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. // *Health Technol Assess.* - 2008. - Vol. 12. - №11. - P. 1-278.
13. Rostom A., Muir K., Dube C. et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007. - Vol. 5. - №7. - P. 818-28.
14. Laharie D., Droz-Perroteau C., Benichou J. et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. // *Br J Clin Pharmacol.* - 2010. - Vol. 69. - №3. - P. 295-302.
15. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. // *Inflammopharmacology.* - 2006. - Vol. 14. - № 3-4. - P. 120-37.
16. Каратеев, А.Е. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите / Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. // РМЖ. - 2006. - №16. - С. 24-29.
17. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs // *Aging Clin Exp Res.* - 2003. - Vol. 15. - №6. - P. 494-499.
18. Bradbury, F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice / Bradbury F. // *Int J Clin Pract (Suppl).* - 2004. - Vol. 144. - P. 27-32.
19. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* - 2004. - Vol. 27. - P. 411-420.
20. Hawkey C.J., Lanas A.I. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. // *Am. J. Med.* - 2001. - V. 110. - P. 79S-100S.
21. Lanza F.L., Chan F., Quigley E. et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // *Am J Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 104. - P. 728 - 738.
22. Rostom A., Dube C., Wells G.A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
23. Hermansson M., Ekedahl A., Ranstam J., Zilling Th. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. // *BMC Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 25.
24. Regula J., Butruk E., Dekkers C. et al. Prevention of NSAID-Associated Gastrointestinal Lesions: A Comparison Study Pantoprazole versus Omeprazole. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 1747 - 1755.
25. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. // *Gut.* - 2007. - Vol. 56. - P. 772-781.
26. Chiba T., Sato K., Endo M. et al. Upper gastrointestinal disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Hepato-gastroenterology.* - 2005. - Vol. 52. - № 64. - P. 1134-1138.
27. Bobrzynski, A. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perforations and bleeding of peptic ulcers / Konturek P. C., Konturek S. J. et al. // *Med. Sci. Monit.* - 2005. - Vol. 11. - № 3. - P. 132-135.
28. Matsukawa Y., Aoki M., Nishinarita S. et al. Prevalence of Helicobacter pylori in NSAID users with gastric ulcer // *Rheumatology (Oxford)* - 2003. - Vol. 42. - №8. - P. 947-950.
29. Vergara M., Catalan M., Gisbert J. P. et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - Vol. 21. - № 12. - P. 1411-1418.
30. Chan, F. K. Should we eradicate Helicobacter pylori infection in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs or low-dose aspirin? / Chan F. K. // *Chin. J. Dig. Dis.* 2005. - Vol. 6. - № 1. - P. 1-5.
31. Wu C. Y., Wu M. S., Chen C. J. et al. The interaction of H. pylori infection and NSAIDs in cyclooxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer. // *Clin. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 39. - №1. - P. 50-55.
32. Giral A., Ozdogan O., Celikel C. A. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2004. - Vol. 19. - № 7. - P. 773-777.
33. Lazzaroni M., Bianchi Porro G., Ph D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and Helicobacter pylori: the search for an improbable consensus // 2001. - Vol. 101. - P. 50-51.
34. Iijima K., Ara N., Abe Y. et al. Biphasic effects of H. pylori infection on low-dose aspirin-induced gastropathy depending on the gastric acid secretion level. // *Journal of Gastroenterology* - 2012. - Vol. 47. - №12. - P. 1290-1297.
35. Lai K. C., Lau C. S., Ip W. Y. et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003. - Vol. 17. - №6. - P. 799-805.
36. Ji K. Y., Ni F. J., Li A. D. et al. Interaction of Helicobacter pylori and indomethacin in gastric mucosa injury of Balb/c mice. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* - 2003. - Vol. 83. - №9. - P. 726-730.
37. Tzourmakiotis D., Economou M., Manolakopoulos S. et al. Clinical significance of cytotoxin-associated gene A status of Helicobacter pylori among non-steroidal anti-inflammatory drug users with peptic ulcer bleeding: a multicenter case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 39. - № 12. - P. 1180-1185.
38. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний. Методические рекомендации. / Лазебник Л.Б., Щербаков П.Л., Васильев Ю.В. и др. // ЦНИИ гастроэнтерологии. - Москва, 2010. - 12 с.

ПОСТУПИЛА 16.05.2013