

Удк 616.542.943:612.398

©С.О. Ястремська, В.Г. Ніколаєв¹, І.М. Кліщ, В.В. Ніколаєва², О.М. Олещук, М.І. Куліцька, Л.Л. ГоловкаТернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України¹
Державний фармакологічний центр МОЗ України²**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЕНТЕРОСГЕЛЬ” У ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ТВАРИН ІЗ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ**

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЕНТЕРОСГЕЛЬ” У ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ТВАРИН ІЗ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ – Проведено вивчення активності ентеросорбенту “Ентеросгель” у лікарській формі – паста для перорального застосування при експериментальній пептичній виразці. Препарат проявляє помітну антиоксидантну дію, що виражається у зниженні в сироватці крові показників перекисного окиснення ліпідів і частковому попередженні падіння активності ключової ланки антиоксидантного захисту, що проявляється нормалізацією відновленого глутатіону.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА “ЭНТЕРОСГЕЛЬ” ВО ВРАЧЕБНОЙ ФОРМЕ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ – Проведено изучение активности энтеросорбента “Энтеросгель” в лекарственной форме – паста для перорального применения при экспериментальной пептической язве. Препарат оказывает существенное антиоксидантное действие, выражающееся в снижении в сыворотке крови показателей перекисного окисления липидов и частичном предупреждении падения активности ключевого звена антиоксидантной защиты, что проявляется нормализацией восстановленного глутатиона.

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE MEDICINE ENTEROSGEL UTILIZATION IN FORM – PASTE OF THE ORAL USAGE IN ANIMALS WITH PEPTIC ULCER – The activity of enteric sorbent “Enterosgel” in a medical form - paste for oral application in experimental peptic ulcer the have been studied. The drug shows a significant antioxidant effect, resulting in the reduction of serum indicators of lipid peroxidation and preventing of decreasing of antioxidant protection, which is shown in normalization of reduced glutathione.

Ключові слова: пептична виразка, ентеросорбція, ентеросгель.

Ключевые слова: пептическая язва, энтеросорбция, энтеросгель.

Key words: peptic ulcer, enteric sorbent, enterosgel.

ВСТУП За статистичними даними, на виразкову хворобу (пептичну виразку) шлунка та дванадцятипалої кишки хворіє близько 10 % дорослого населення, приблизно в половині з них протягом 5 років виникають загострення [9, 17, 28]. Прогнози гастроентерологів вказують на збільшення очікуваної кількості захворювань шлунково-кишкового тракту, особливо таких, що пов'язані зі стресовими, дискінетичними, імуноалергічними та метаболічними факторами. В першу чергу це стосується виразкової хвороби шлунка. Постійні стресові ситуації, нерегулярне харчування, неврози, неможливість проведення диспансеризації та профілактичних заходів, і, головне, хелікобактерна інфекція призводять до збільшення кількості ускладнень та рецидивів захворювання [13, 17, 26].

Виразкова хвороба – це хронічне рецидивне захворювання шлунка або дванадцятипалої кишки, головною клінічною та морфологічною ознакою якого є виразковий дефект слизової оболонки. Виразка схильна

до прогресування, має поліциклічний перебіг та характеризується сезонними загостреннями [17, 18, 21].

Є дані про виникнення гострих або хронічних виразок на фоні медикаментозної терапії. Так, прийом лікарських засобів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних засобів призводить до виникнення ерозій та поверхневих виразок [3, 10, 17, 19, 24, 37, 39 - 41].

Патогенез виразкової хвороби досить складний, уявлення про нього постійно змінюються. Однак ключовою ланкою процесу залишається порушення рівноваги між агресивністю кислотно-пептичного фактора та резистентністю гастродуоденальних тканин, в результаті чого розвивається запальний процес.

На сьогодні доведено, що однією з причин розвитку хронічних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки є хелікобактерна інфекція. Мікроби *H. pylori* пристосувались до умов кислого середовища шлунка. Комфортно почувуючись, вони прикріплюються до клітин слизової оболонки шлунка та викликають запалення і поступово руйнують. Ослаблення захисних сил організму сприяє тому, що хелікобактер активізує свою руйнівну діяльність. Установлено, що при виникненні та рецидивуванні виразок дванадцятипалої кишки більш ніж у 95 % випадків та виразок шлунка – близько 70 %, вирішальну роль має *H. pylori*, в першу чергу його вірулентні штами *CagA* і *VacA*, а також ступінь бактеріальної колонізації [17]. При цьому на пошкодженій ділянці слизової оболонки накопичуються агресивні лейкотрієни, гістамін та інші медіатори запалення, виникає спазм судин, що призводить до розвитку гіпоксії. Також зростає концентрація продуктів перекисного окиснення ліпідів, які сприяють пошкодженню клітинних мембран. Одночасно формується системна імунна реакція, яка характеризується виробленням антитіл імункомпетентними клітинами різного типу в ураженій ділянці слизової оболонки шлунка [20, 22, 38]. Лейкоцити (поліморфоядерні нейтрофіли), направляючись до вогнища ураження слизової оболонки, викликають запальну реакцію, що проявляється набряком, гіперемією, порушенням трофіки, а надалі і дегенеративними змінами епітелію слизової оболонки з утворенням ерозій, і, в кінцевому результаті, виразки [27-29, 31, 34, 47].

Відсутність значимої тенденції до зниження захворюваності на пептичну виразку, часто рецидивний перебіг, тяжкість ускладнень, а також високий відсоток непрацездатності хворих змушують дослідників продовжувати вивчати етіологічні та патогенетичні аспекти виразкової хвороби (ВХ), розробляти нові та вдосконалювати відомі методи лікування пацієнтів.

Основною стратегією лікування ВХ є проведення антихелікобактерної терапії (АХТ) в комплексі зі знижен-

ням кислотності шлункового соку, що дозволяє у більшості випадків повністю вилікувати хворобу, однак абсолютно не виключає ймовірність рецидиву на основі хелікобактерно інфекції. Відповідно до міжнародних консенсусів, основним методом антихелікобактерно терапі є семиденна потрійна терапія, яка включає засоби, що знижують кислотність шлункового соку – інгібітори протонно помпи (ІПП) та антихелікобактерні препарати [23, 25, 30, 32, 35, 44-46]. Ефективність потрійно терапі у різних країнах складає 80-93 % залежно від вибору препаратів, тривалості АХТ, резистентності до антибіотиків, індивідуально чутливості пацієнтів до ІПП, наявності побічних ефектів терапі. Жодне клінічне дослідження досі ще не продемонструвало 100 % ефективності АХТ, а частота розвитку побічних реакцій залишається досить високою (40-50 %).

Саме тому пошук нових методів та засобів лікування пептичних виразок, котрі в поєднанні з антихелікобактерною активністю мали б невисоку частоту розвитку побічних реакцій, продовжується [33, 36, 42 - 45].

Враховуючи те, що серед ускладнень при призначенні антихелікобактерних препаратів важливе місце займають гепатотоксичні ефекти та діарейний синдром, додаткове призначення засобів детоксикації, і особливо ентеросорбентів є перспективним напрямком підвищення ефективності терапі та зниження частоти розвитку побічних ефектів.

Ентеросорбенти здатні поглинати ендо- і екзотоксини та фіксувати на своїй поверхні хвороботворні бактерії і віруси, виключаючи їх, таким чином, з патологічного процесу. Крім того, сорбенти зв'язують агресивні компоненти кишкового вмісту гідролітичні ферменти, феноли, меркаптани, вільні жирні кислоти тощо. Застосування ентеросорбції знижує імуносупресивний ефект ендотоксинів та інших токсичних субстанцій, що, в свою чергу, створює умови для купування інфекційного процесу. Останніми роками навіть з'явилися роботи, котрі обґрунтовують в деяких випадках доцільність відмови від застосування антибактеріальних засобів при лікуванні гострих кишкових інфекцій та необхідність посилення патогенетично терапі з ціллю мінімізації несприятливого впливу на організм хворого [13].

Ентеросорбент "Ентеросгель" демонструє вибірково поглинальну активність по відношенню до токсичних метаболітів з високою молекулярною масою, в тому числі і до мікробних токсинів. Багаторічний клінічний досвід свідчить про високу ефективність цього препарату в комплексній терапі багатьох запальних захворювань ШКТ. Доведено також, що адсорбція токсичних сполук препаратом "Ентеросгель" сприяє нормалізації функції внутрішніх органів та імунної системи, що значно покращує результати лікування. Дані властивості ентеросорбенту "Ентеросгель" дозволяють використовувати його в складі комплексного лікування пептичних виразок, пов'язаних із хелікобактерною інфекцією [1-3, 5, 7, 12, 14-15].

Метою роботи стало вивчення стану слизово оболонки шлунка та клініко-біохімічні показники на експериментальній моделі пептично виразки під впливом препарату "Ентеросгель" у лікарській формі – паста для перорального застосування.

МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ Вивчення противиразково активності ентеросорбенту "Ентеросгель" прово-

дили на моделі преднізолоново виразки шлунка у щурів в модифікації І.А. Зупанця і співавт. [11].

Запропоновану модель вибрано, враховуючи високу відтворюваність та подібність за гістоморфологічними характеристиками до пептично виразки у людини [4, 8].

Відомо, що глюкокортикостероїди впливають на біосинтез простагландинів, котрі в свою чергу здатні перетворюватись у циклічні ендопероксида з одночасним утворенням вільних радикалів, що є одним із найважливіших факторів у формуванні запальної реакції та пошкодженні клітинних мембран. У нашій роботі антиоксидантну активність препарату "Ентеросгель" оцінювали шляхом визначення в сироватці крові тварин показників перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югат (ДК), а також відновленого глутатіону (ВГ) [16].

Дослідження проводили на 30 безпородних щурах (V груп по 6 тварин) з масою тіла 200-250 г.

Тварин протягом 12 год витримували в голоді з вільним доступом до води, а потім внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг і вісімдесятивідсотковий етиловий спирт в дозі 0,6 мл/100 г маси тіла тварини [17].

Час, необхідний для утворення виразки, складає близько 24 год, що дозволяє оцінити в динаміці як профілактичний, так і лікувальний вплив препаратів, які вивчаються.

Тварин поділили на V груп. I групу склали інтактні тварини (контроль), II – щури, яким моделювали гостру пептичну виразку шлунка без будь-якого лікування. Тваринам III групи перед моделюванням виразки протягом 5-ти днів вводили в шлунок із допомогою зонда препарат "Ентеросгель" у дозі 650 мг/кг; в IV групі ентеросорбент вводили протягом 5-ти днів після індукції експериментально виразки. V група тварин отримувала препарат протягом 5-ти днів до і 5 днів після індукції.

В останній день експерименту тварин декапітували і підраховували кількість виразок, відсоток тварин із виразками та виразковий індекс (VI) за формулою:

$$VI = (СЧТ)/100, \text{ де}$$

С – кількість виразок або ерозій;

Т – кількість тварин із виразками.

Результати досліджень надавали статистичній обробці. Середні величини оцінювали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з даних таблиці 1, препарат "Ентеросгель" у всіх варіантах його застосування демонструє виражений противиразковий ефект. Варто відзначити, що профілактичне та постіндукційне введення препарату (групи III і IV, відповідно) дає приблизно однаковий терапевтичний ефект, в той час як застосування його до і після індукування преднізолонових виразок (група V) демонструє найкращий противиразковий ефект.

З таблиці 2 видно, що патологічний процес у слизовій оболонці шлунка супроводжувався значним збільшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про зниження антиоксидантної активності та порушення цілісності мембран гепатоцитів. Так, в уражених тварин рівень ДК в сироватці крові підвищився внаслідок інтоксикації у 1,8 раза порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 1. Противираzkова активність препарату "Ентеросгель" на моделі преднізолонової виразки у щурів

Умови досліджу	Кількість тварин в групі	Стан слизової шлунка		
		С, кількість виразок	% тварин із виразками	ВІ, виразковий індекс
I група	6	–	–	–
II група	6	11,2±3,5	100,0	0,67
III група	6	8,5±2,8*	61,7	0,32
IV група	6	7,9±3,8*	55,7	0,27
V група	6	5,5±3,6*	48,7	0,16

Примітка. * – P>0,05 відносно контролю.

Варто також відзначити, що введення преднізолону викликало підвищення вмісту в плазмі крові МДА меншою мірою, ніж ДК. Можливо, це пов'язано з тим, що МДА здатен швидко метаболізуватись, перетворюючись в малонову кислоту і далі – в кінцеві продукти окиснення (CO₂ і H₂O), а також, реагуючи з ε-аміногрупами лізину білків із утворенням шифових основ.

Відомо, що при активації перекисного окиснення ліпідів інтенсивно використовують ВГ, котрий необхідний для знешкодження токсичних продуктів цієї реакції [6].

Ми встановили, що вміст ВГ в сироватці крові тварин із пептичною виразкою достовірно знижувався і складав 35,4 % від його рівня у інтактних тварин.

Профілактичне введення препарату "Ентеросгель" (III група тварин) справляє нормалізуючий вплив на рівень продуктів ПОЛ, причому в сироватці крові цієї групи щурів практично не змінюється вміст відновленого глутатіону.

У IV і V групах тварин ми спостерігали достовірно зниження вмісту продуктів ПОЛ (МДА і ДК) порівняно з тваринами, яким моделювали експериментальну виразку, а також виражене посилення функціональ-

но активності антиоксидантної системи, на що вказує достовірно підвищення майже в 1,5 раза вмісту ВГ у тварин IV групи, які отримували ентеросорбент 5 днів і майже в 2,5 раза – у V групі, яка отримувала препарат протягом 10-ти днів. Однак в жодному випадку показники до норми не повертались.

Аналіз стану ПОЛ і антиоксидантної системи в сироватці крові тварин свідчить про лікувальний антиоксидантний ефект препарату "Ентеросгель".

Клінічна картина крові (табл. 3) свідчить, що експериментальна виразка, індукована преднізолоном, характеризується суттєвими змінами гематологічних показників під час активного запального процесу. Зростання кількості лейкоцитів та співвідношення х форм у лейкоцитарній формулі в контрольній групі (II) порівняно з інтактними (група I) тваринами підтверджує наявність активного запального процесу. В той же час показники крові у тварин, лікованих ентеросорбентом, в цілому більш близькі до відповідних показників в інтактній групі тварин. Це слугує додатковим підтвердженням проти-запального лікувального ефекту препарату.

Таблиця 2. Динаміка показників вмісту продуктів ПОЛ та ВГ у сироватці крові щурів в умовах експерименту (M±m; n=6)

Параметри	Групи тварин				
	I група (контроль)	II (патологія)	III	IV	V
МДА, мкмоль/л	0,72±0,08	0,89±0,03	0,82±0,01**	0,78±0,08	0,76±0,02**
ДК, мкмоль/л	0,049±0,009	0,090±0,005*	0,074±0,001**	0,068±0,005**	0,059±0,003**
ВГ, ум. од.	42,67±12,7	15,10±3,3*	19,48±1,2**	22,6±0,9**	37,8±5,5**

Примітки: * – достовірно відносно інтактного контролю (група I); ** – достовірно відносно нелікованої патології (група II).

Таблиця 3. Гематологічні показники крові щурів в умовах експерименту (M±m; n=6)

Показники	Групи тварин				
	I (інтактні)	II	III	IV	V
Гемоглобін, г/л	143,3±9,4	95,6±2,10*	97,4±5,67	139,5±10,5**	140,1±8,4**
Еритроцити, 10 ¹² /л	6,2±0,5	5,68±0,09	5,77±0,12	5,8±0,8	6,01±0,1**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	9,5±2,1	22,1±2,33*	17,8±1,6	11,8±2,8**	10,4±3,5**
Нейтрофіли	23,4±5,2	18,6±3,5	-	19,5±3,5	20,5±4,8
Моноцити	2,3±0,5	3,40±1,08	2,33±0,71	1,0±0,2**	2,0±0,2
Еозинофіли	2,3±0,7	2,2±0,12	1,8±0,09**	1,8±0,51	2,1±0,49
Лімфоцити	72,3±1,3	76,4±0,1*	78,6±1,81	77,7±0,5**	74,2±1,9

Примітки: * – достовірно відносно інтактного контролю (група 1); ** – достовірно відносно нелікованої патології (група 2).

ВИСНОВКИ 1. Ентеросгель в дозі 650 мг/кг на моделі пептичної виразки шлунка, викликаної введенням преднізолону та етилового спирту, знижує кількість виразок у 2,1 раза та виразковий індекс в 4,2 раза при застосуванні його як до, так і після індуkcії виразки.

2. Застосування препарату "Ентеросгель" для ліку-

вання експериментальної преднізолонової виразки у щурів має помітну антиоксидантну дію, що виражається у зниженні в сироватці крові показників перекисного окиснення ліпідів і частковому попередженні падіння активності ключової ланки антиоксидантного захисту, що проявляється нормалізацією відновленого глутатіону.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система. //Эфферентная терапия. – 1998. – Т. 4, № 2. – 187 с.
2. Беляков Н.А., Соломенников А.В. Энтеросорбция – механизм лечебного действия// Эфферентная терапия. – 1997. – Т. 3, № 2. – 165 с.
3. Боброва В.И., Белоусова О.Ю. Хеликоцин у комплексній терапії пілоричного хелікобактерозу у дітей // Клінічна Фармація. – 1999. – Т.3, №1. – С. 54-56.
4. Бульон В.В. Фармакологический анализ участия серотонина в центральных механизмах развития нейрогенного повреждения желудка у крыс //Фармакология и токсикология. – 1988. – Т.51, №1. – С. 34-37.
5. Венгеровский А.И. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите// Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – 172 с.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М., – 1972. – 252 с.
7. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – СПб.: Эскулап, 1999.
8. Высоцкая Р.А., Логинов А.С. и др. Роль простагландинов слизистой оболочки желудка в развитии язвенных поражений при циррозе печени. // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т.112, №12. – С. 588-590.
9. Галенко З.Н. Распространенность социально наиболее значимых болезней органов пищеварения среди населения Украины // Гастроэнтерология. – 1992. – Вып. 24. – С. 3-6.
10. Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь (современные аспекты диагностики и лечения). – К.: Здоров'я, 1996. – 333 с.
11. Зупанец И.А. Отчет по НИР (заключительный) "Изучение специфической активности противоязвенного препарата Примамета" и специфической антианемической активности таблеток "Феррокаль". – науч. рук. Л.В. Яковлева, № гос. регистрац. 01880011098, Харьков, 1990. – 82 с.
12. Костюченко А.Л. Активная детоксикация //Мир медицины. – СПб. – 2000. – № 9-10.
13. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Имунная система и болезни органов пищеварения. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
14. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. – М.: Медицина, 1989.
15. Лукичев Б.Г. Применение сорбентов при ХПН // Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. – СПб., 1994.
16. Морозов В.П. ПОЛ в крови и тканях язвенной болезнью // Клиническая медицина. – 1992. – Т.70, №2. – С.75-77.
17. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. – Киев, 2003. – 256 с.
18. Стефанов О.В. Доклинические исследования лекарственных средств //Методические рекомендации. – Киев, 2001. – С. 322-328.
19. Adamek R.J., Bethke Th. Pantoprazole, claritromycin and metronidazole vs. pantoprazole and claritromycin for cure of H. pylori infection in duodenal ulcer patients // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 48.
20. Azuma T., Kato T., Hirai M. Review: diagnosis of Helicobacter pylori infection //J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol.11. – P. 662-669.
21. Bago J., Kranjcec D., Strinic D. // Relationship of gastric metaplasia and age, sex, smoking and Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer and duodenitis // Coll. Antropol. – 2000. – № 1. – P. 157-165.
22. Bayerdoffer E., Miehke N., Lehn N. Cure of gastric ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection. – German gastric ulcer study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 343-349.
23. Bazzoli F., Zagari R.M., Fossi S. et al.: Short-term low-dose triple therapy for eradication of Helicobacter pylori.Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. – 1994. – № 6. – P. 773-777
24. Beck W., Schenciden M., Dietzel K. Gastrointestinal ulcerations induced by anti-inflammatory drugs in rats. Physico-chemical and biochemical factors involved // Arch. Toxicol. – 1990. – Vol. 64, №3. – P. 210-217.
25. Bell G., Powell K., Burrige S. et al.: Rapid eradication of Helicobacter pylori infection. Aliment.Pharmacol.Ther. – 1995. – № 9. – P. 41-46.
26. Bening ulceration of the presenting with niassive hemorrhage: report of a case and review of the literature / M. Lospinuso, F. Chang, F. Mogtaderi, N. Bloom // Dis. Colon. Rect. – 1982. – №25. – P. 8.
27. Bytzer P. Helicobacter pylori diagnostics – how, when and by whom? // Ugeskr Laeger. – 2000. – Vol. 18, № 38. – P. 5101-5102.
28. Chiba N., Rao B.V., Rademaker J.W. Meta-analysis of peptic ulcer disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1993. – N 87. – P. 1716-1727.
29. Collins R., Carthu C., O?Morain C. Duodenal ulcer recurrence: is it due to person to person spread of Helicobacter pylori // Italian J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 96. – 130 p.
30. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.
31. Drumm B., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori // Engl. J. Med. – 1990. – Vol.422. – P. 359-363.
32. Forbes G.M.,Glaser M.E., Cullen D.J. et al.: Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven year follow-up. lancet,1994. – Vol. 334. – P. 258-260.
33. Garcia S., Fuentes J., Ducons J.A. TI: Is 1-week treatment for peptic ulcer healing sufficient and safe? // Rev. Esp. Enferm Dig. – 2000. – № 1. – P. 5-12.
34. Ge Z.Z., Zhang D.Z., Xiao S.D. Does eradication of Helicobacter pylori alone heal duodenal ulcers? // Aliment Pharmacol Ther. – 2000. – № 14. – P. 53-58.
35. Hunt R.H.: Peptic ulcer disease: Defining the treatment strategies in the era of Helicobacter pylori. Am.J.Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 36-43
36. Kapicoglu S. Peptic ulcer or inflammatory gastric disease? / Am. J. Gastroenterol. – 2000. – N 7. – P. 1851.
37. Kehrer G., Bosseckert H., Koppe P. Unusual negative side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the proximal colon // Z. Gastroenterol. – 2000. – N 6. – P. 499-503.
38. Kim N., Choi W.R., Song C.H. Difference in the distribution pattern of Helicobacter pylori and grade of gastritis in the antrum and in the body between duodenal ulcer and benign gastric ulcer patients // Korean J. Intern. Med. – 2000. – N 15. – P 32-36.
39. Lambiase A., Bonini S., Aloe L. Anti-inflammatory and healing properties of nerve growth factor in immune corneal ulcers with stromal melting // Arch. Ophthalmol. – 2000. – № 10. – P. 1446-1449.
40. Lanas A., Bajador E., Serrano P. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding // Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 21. – № 12. – P. 834-839.
41. Levy D.J. Images in clinical medicine. An aspirin tablet and a gastric ulcer // Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 21, № 12. – P. 863.
42. Malaty H.M., Graham D.Y., Klein P.D. Transmission of Helicobacter pylori infection // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 26. – P. 927-932.
43. Parsonnet J., Blaser M.J., Perez-Perez G.I. Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. // Gastroenterol. – 1991. – Vol. 10 – P. 41-60.
44. Penstone J. Review article: clinical aspects of Helicobacter pylori eradication therapy in peptic ulcer disease //Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 10 – P. 469-486.
45. Soll A. Medical treatment of peptic ulcer disease // JAMA. – 1996. – V. 275. – P.622-629.
46. Van der Hulst R.W., Keller J.J., Rauws E.A.: Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. Helicobacter. – 1996. – Vol 1. – P. 6-19
47. Wysocki A., Biesiada Z., Beben P. Perforated gastric ulcer. // Dig. Surg. – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 132-137.

Отримано 15.05.10