



В. І. Вдовиченко¹, Я. Б. Швидкий¹, А. В. Острогляд²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Феномен *Helicobacter pylori*-негативної виразки та його місце в клінічній практиці

Розглянуто сучасні дані щодо епідеміології, етіології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу та лікування пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, не пов'язаної з інфекцією *Helicobacter pylori*.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*-негативна пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка, лікування.

Минуло 30 років від дня відкриття Б. Маршаллом і Р. Уорреном існування *Helicobacter pylori* і встановлення патогенетичної ролі цієї бактерії у розвитку хронічного гастриту та виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Результати успішної ерадикації інфекції давали підставу сподіватися на радикальне розв'язання проблем, пов'язаних з пептичною виразкою, насамперед на припинення сезонних рецидивів захворювання і запобігання серйозним її ускладненням — кровотечі та перфорації. Авторитетні науковці (G. N. J. Tytgat, В. Г. Передерій та ін.) стверджували, що можливе повне виліковування пептичної виразки. Незважаючи на зменшення інфікування населення *H. pylori* (майже вдвічі), загальна кількість хворих на пептичну виразку залишається високою. Дедалі частіше трапляються випадки так званих *H. pylori*-негативних виразок, що спричиняє труднощі як з установленням їх походження, так і з їх лікуванням. Однак в офіційних документах (національних консенсусах) цій проблемі приділено недостатню увагу [4, 7]. У цьому сенсі заслугове схвалення класифікація пептичних виразок, наведена в довіднику «Класифікація захворювань органів травлення» за редакцією професора Н. В. Харченко (2015), але вона не охоплює усе коло питань, пов'язаних з феноменом *H. pylori*-негативної виразки [5].

Класифікація пептичних виразок (за етіологією)

- Спричинені інфекцією *H. pylori*
- Медикаментозні (НПЗП-індуковані)
- Змішані (*H. pylori*-позитивні та НПЗП-індуковані)
- *H. pylori*-негативні та НПЗП-негативні (потребують пошуку рідкісних причин):
 - гіперсекреторні стани (синдром Золлінгера—Еллісона, гіперкальціємія тощо)
 - хвороба Крона шлунка
 - еозинофільний гастродуоденіт
 - системний мастоцитоз
 - променеві ураження слизової оболонки
 - інші інфекції: вірусна інфекція (цитомегаловірус, простий герпес), інфекція *H. heilmannii*
 - виразки Камерона (виразки шлунка в місці діафрагмальної киля)
 - справжні ідіопатичні виразки

Доступних публікацій, присвячених *H. pylori*-негативним виразкам, небагато [3, 6]. Поодинокі клінічні результати спостереження за цими хворими і прогноз захворювання не підкріплені даними багатоцентрових, плацебоконтрольованих досліджень [21]. Це стало підставою проаналізувати публікації, присвячені *H. pylori*-негативній виразковій хворобі, та надати рекомендації щодо діагностики та лікування цього варіанта захворювання.

Епідеміологія

Із часу відкриття наявності *H. pylori* в шлунку цю інфекцію та нестероїдні протизапальні препара-

рати (НПЗП) вважають двома головними причинами пептичної виразки. Однак останні повідомлення свідчать про невинне зростання частки виразок, не пов'язаних із зазначеними чинниками, які отримали назву «ідіопатичні виразки». Таку тенденцію вперше відзначили в США в 1990-ті роки. Тоді ж повідомляли лише про окремі випадки ідіопатичної виразки в Азії. Однак у 2000-х численні дослідження виявили зростання в Азії частки ідіопатичних виразок (10–30 %) на тлі зменшення поширення *H. pylori*-асоційованих виразок [16]. Ці дані не узгоджуються з даними дослідження S.M.S. Мігі та співавт. (2015) про виявлення ідіопатичної виразки лише в 1,8% мешканців Ірану [21]. Цікаво, що поширення *H. pylori*-негативних виразок в Європі нижче, ніж у США та Австралії [28]. Цей факт пояснюють тим, що частота *H. pylori*-негативних виразок залежить від поширеності інфекції в загальній популяції, оскільки *H. pylori*-негативна виразка не може мати місце там, де всі інфіковані. Виходячи з цього, *H. pylori*-негативні виразки трапляються з більшою частотою в США, ніж в Європі та Азії, через нижчу поширеність *H. pylori*-інфекції в США. Оскільки *H. pylori*-інфекція в Азії дуже поширена, можна припустити, що у частини *H. pylori*-позитивних пацієнтів з дуоденальною виразкою наявність інфекції поєднується з іншими чинниками, відповідальними за виникнення виразок [13]. За розрахунками McColl та співавт. (1993), у будь-якій країні ризик виразки становить 1 випадок з чотирьох, якщо виразка *H. pylori*-позитивна, та 1 із двадцяти у неінфікованих осіб. Згідно з розрахунком, 5% виразок будуть *H. pylori*-негативними, якщо 65% населення інфіковані. Частка *H. pylori*-негативних виразок перевищуватиме 44% у країні, в якій 20% населення інфіковано [19].

Дослідження, проведені в Японії, показали, що з 1990-х до 2013 р. частота ідіопатичних виразок зростає з 0,9–2,6% до 12,0%. Прогнозують, що кількість *H. pylori*-позитивних виразок у наступні десятиліття зменшуватиметься, а частка *H. pylori*-негативних прогресивно зростатиме. Не виключено, що *H. pylori*-негативна виразка може стати домінуючим типом виразкової хвороби [49].

Поширення *H. pylori*-інфекції — дуже варіабельний показник. Звертає увагу швидше зникнення інфекції в США та Австралії порівняно з країнами Європи. Так, в США 27% з обстежених 3212 пацієнтів з неускладненою виразковою хворобою мали *H. pylori*-негативну виразку дванадцятипалої кишки, а 26% з 315 хворих — *H. pylori*-негативну виразку шлунка [12]. Поширення *H. pylori*-негативних дуоденальних виразок

в Європі становило: у Великій Британії — 3%, в Іспанії — 5%, у північній Італії — 8% [6]. За даними досліджень, проведених у Китаї, після заперечення прийому НПЗП, частка *H. pylori*-негативних виразок становила в середньому 25% [27]. В Україні поширеність *H. pylori*-негативних виразок не вивчали.

Стрімка поширеність *H. pylori*-негативних виразок є важливою обставиною, яка ускладнює як діагностику, так і лікування виразок.

Етіологія

У 1980–1990 рр. *H. pylori* вважали найчастішою причиною виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Незабаром після ідентифікації *H. pylori* епідеміологічними дослідженнями було встановлено, що ця інфекція є причиною понад 95 і 85% дуоденальних і шлункових виразок відповідно. Однак скоро стало очевидним, що частка виразок, спричинених *H. pylori*, є меншою, ніж вважали. Коли частка хворих на *H. pylori*-негативні виразки досягла 20–50% (дані досліджень, проведених у США), стало зрозумілим, що інші чинники також беруть участь в ульцерогенезі. Більше того, частка хворих на *H. pylori*-негативні виразки зростає, тоді як роль *H. pylori* як збудника захворювання зменшується [26]. Кілька досліджень, проведених у США, з участю хворих з дуоденальними виразками виявили рецидив виразки у 20–45% хворих, незважаючи на успішну ерадикацію. Вважають, що зростання середнього віку населення, соціальні проблеми та психологічний стрес є потенційними чинниками ризику ідіопатичних виразок [16].

Дослідження показали, що в 70% випадків *H. pylori*-негативні виразки спричинені прийомом НПЗП. На підставі визначення базального рівня тромбоксану В2 було доведено, що 30% пацієнтів з *H. pylori*-негативною виразкою, які нібито не приймали НПЗП, насправді використовували ці препарати. Таким чином, ретельне вивчення історії хвороби пацієнта дає змогу в більшості випадків встановити етіологію захворювання. Це важливо зробити до того, як виразкову хворобу вважатимуть *H. pylori*- або НПЗП-негативною [16]. Причини *H. pylori*-негативних виразок різноманітні.

Можливі причини

H. pylori-негативних виразок

1. Хибно негативний результат визначення наявності *H. pylori*.
2. Колонізація *H. pylori* лише слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

3. Розмноження умовно-патогенної флори (стрептококи, кишкова паличка, гриби) та інших видів бактерії (*Helicobacter heilmannii*).

4. Конституційна шлункова гіперсекреція з високим рівнем пепсину-1 та гастрину.

5. Генетичні чинники (генотип DQA1*01-2).

6. Атрофія слизової оболонки шлунка в осіб старшого віку.

7. Дуоденогастральний рефлюкс.

8. Виразки шлунка в місті діафрагмальної киля (виразки Камерона).

9. Прийом НПЗП та інших ульцерогенних лікувальних засобів.

10. Ускладнення виразкової хвороби (кровотека, перфорація, пілоростеноз).

11. Стресові виразки.

12. Симптоматичні виразки при захворюваннях, які перебігають з ульцерогенезом.

13. Справжні ідіопатичні виразки.

Чимало виразок належать до так званих стресових, які трапляються в середньому у 13% хворих на пептичну виразку.

Стресові виразки гастроуденальної зони (за С. М. Ткачем, 2012)

1. При травмах головного мозку (виразки Г. Кушинга).

2. При опіковій хворобі (виразки Курлінга).

3. Після тяжких травматичних операцій, особливо на серці та судинах.

4. У хворих на інфаркт міокарда, декомпенсовані вади серця, серцево-судинну недостатність.

5. У хворих на шок, сепсис, септичний бактеріальний ендокардит.

*Супутні захворювання, які провокують виникнення *H. pylori*-негативної пептичної виразки*

1. Синдром Золлінгера – Еллісона.

2. Цитомегаловірусна інфекція.

3. Цироз печінки з портальною гіпертензією.

4. Хронічна ниркова недостатність.

5. Хронічне обструктивне захворювання легень.

6. Інфаркт міокарда.

7. Інсульт.

8. Хвороба Крона з ураженням шлунка.

9. Еозинофільний гастроуденіт.

10. Целіакія.

11. Цукровий діабет.

12. Злоякісні пухлини.

13. Поліцитемія.

14. Системний мастоцитоз.

15. Амліодоз IV типу з ураженням травного каналу.

16. Променеві uszkodження травного каналу.

Низку виразок провокує лікування основного захворювання, що дає підставу говорити про існування «ятрогенних» виразок.

Чинники, які призводять до виникнення ятрогенних виразок шлунка і дванадцятпалої кишки

1. Протизапальні препарати: НПЗП, глюкокортикостероїди

2. Антибактеріальні та противірусні: сульфасалазин (10%), антибіотики з групи макролідів, туберкулостатичні (стрептоміцин, пара-аміносалцилова кислота), зидовудин.

3. Антиметаболіти: 6-меркаптопурин, аміноптерин.

4. Неорганічні препарати (калію хлорид, препарати заліза і кальцію).

5. Вітаміни (передозування вітаміну D).

6. Препарати різних груп: резерпін, амфетамін, біфосфонати, колхіцин, кокаїн).

7. Хіміотерапія.

8. Променева терапія.

Патогенез

H. pylori-негативна виразкова хвороба характеризується незначним запаленням слизової оболонки гастроуденальної зони, малоактивними «агресивними» чинниками і значним дефіцитом захисних чинників на відміну від *H. pylori*-асоційованої, для якої притаманні виражене запалення і активні «агресивні» чинники [3]. Така особливість патогенезу *H. pylori*-негативної виразки значною мірою виявляється переважно у пацієнтів похилого віку. Патогенез пептичної виразки у таких хворих пояснюють погіршенням кровотоку, атрофією та метаплазією слизової оболонки шлунка [28]. Попередня інфекція *H. pylori* може спричинити постійне uszkodження слизової оболонки у вигляді дефекту на тлі післярадикаційного гастриту, що призводить до рецидивування виразки [8]. Відновлення структури слизової оболонки може тривати 1–3 роки [25]. Реактивний гастрит може бути наслідком хімічного uszkodження при жовчному рефлюксі [1]. Ослаблений слизовий бар'єр, кислотне uszkodження і жовчний рефлюкс підвищують ризик рецидиву і виразкових ускладнень у цих пацієнтів. Пацієнти з ідіопатичною виразкою суттєво не відрізнялись від хворих на *H. pylori*- та НПЗП-залежні виразки за статтю, віком, тютюнокурінням і зловживанням опіатами [16].

Діагностика

Виразки можна класифікувати як *H. pylori*-негативні лише після адекватної оцінки геліко-

бактерного статусу. Необхідно заперечити вживання ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП як причини виразки шляхом ретельного вивчення історії хвороби або спеціальними тестами (рівень у крові саліцилатів, циклооксигенази-1, активність тромбоцитів, яка є показником сироваткового тромбоксану або агрегації тромбоцитів). Слід пам'ятати про інші препарати, які можуть спричинити виразки, — біфосфонати, мікофенолату мосфетил, хлорид калію тощо. Виразка може бути також одним з виявів інших захворювань.

Для заперечення незвичної причини виразки використовують біопсію. Для заперечення синдрому Золлінгера — Еллісона проводять скринінговий тест для визначення базального рівня гастрину. Локалізація виразки також має значення для розпізнавання її походження. Так, розташування виразки в цибуліні дванадцятипалої кишки властиве для *H. pylori*-позитивної, а в наступній частині кишки — для *H. pylori*-негативної виразки. Для підтвердження *H. pylori*-негативної виразки використовують щонайменше два діагностичних тести, оскільки ускладнення виразки, наприклад, кровотеча, роблять результати таких методів діагностики, як швидкий уреазний та гістологічний, невірними. Рекомендують використовувати прямі тести — дихальний ¹³C-уреазний та визначення антигену в калі [11].

Для надійного розпізнавання *H. pylori*-негативної виразки М. А. Осадчук та співавт. запропонували алгоритм, який передбачає 4 кроки [6]:

- перший — встановлення наявності виразкового дефекту слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки та підтвердження наявності *H. pylori*-інфекції не менше ніж двома діагностичними тестами (дихальний уреазний, визначення антигену бактерії в калі);
- другий — заперечення вживання хворим НПЗП, інших ulcerогенних засобів;
- третій — заперечення захворювань, які супроводжуються ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони. Обов'язково проводять біопсію слизової оболонки з ураженої ділянки;
- четвертий — заперечення супутньої патології, яка спричиняє виразкування.

Особливості клінічної картини

S. M. S. Migi та співавт. (2015), використовуючи три методи діагностики інфекції, у 12 % хворих на дуоденальну виразку не виявили *H. pylori*, у решти пацієнтів результати тесту були позитивними. Демографічні та клінічні характеристики обох груп хворих не відрізнялись, але у *H. pylori*-негативних хворих історія виразкових

симптомів була коротшою, а частота вживання НПЗП більшою (19 % проти 1 %) [21].

К. Іїїма та співавт. (2011) стверджують, що клінічні вияви захворювання у *H. pylori*-позитивних і *H. pylori*-негативних пацієнтів мало відрізняються [16], з чим не погоджуються інші дослідники. Так, в осіб, у яких причина може бути встановлена (прийом НПЗП, гіперсекреторний статус), клінічна картина і прогноз відображують установлені порушення [21].

Особливості пацієнтів, хворих на ідіопатичну виразку, менше вивчені. Однак попередні дослідження свідчать, що клінічна картина у них тяжча, ніж у *H. pylori*-позитивних пацієнтів, частіші рецидиви захворювання [26]. У проспективному дослідженні, проведеному в Гонконгу, частка хворих з рецидивами кровотечі впродовж року становила 13,4 % серед пацієнтів з *H. pylori*-негативною виразкою і лише 2,5 % серед осіб з *H. pylori*-позитивною [23]. Про частіші кровотечі у хворих на ідіопатичну виразку повідомляють й інші автори [27]. Хворі на *H. pylori*-негативну виразку мають більший середній вік (72 роки проти 60 років), часту і тяжку супутню патологію [20].

Велику частоту ускладнень у вигляді перфорації (53 %) виявлено у хворих на дуоденальну виразку з негативним *H. pylori*-статусом [24]. Схожі результати отримано в інших дослідженнях хворих на виразкову хворобу, ускладнену кровотечею. Відсутність *H. pylori* встановлено у 29—35 % проти 7—10 % пацієнтів без кровотечі [18]. Велику частоту ускладнень виразкової хвороби відзначено у *H. pylori*-негативних хворих навіть після припинення вживання НПЗП. В іншому повідомленні *H. pylori*-негативна виразка з кровотечею перебігала тяжче, а рецидиви кровотечі, необхідність хірургічного втручання і фатальні наслідки були частішими, ніж у хворих на *H. pylori*-позитивну виразку [23].

Лікування

У лікуванні *H. pylori*-негативної виразки слід орієнтуватися на початковий рівень шлункової кислотності. Участь герпетичних вірусів у патогенезі окремих випадків *H. pylori*-негативної виразкової хвороби визначає особливості первинної і вторинної профілактики і нові підходи до лікування, зокрема протівірусний [3].

Клінічні спостереження свідчать, що ефективність лікування (загоєння) інгібіторами протонної помпи (ІПП) у хворих з *H. pylori*-негативним статусом гірші, ніж у пацієнтів з *H. pylori*-позитивним, хоча термін загоєння виразки при використанні омепразолу суттєво не відрізняється [22].

Лікування ідіопатичної виразкової хвороби потребує спеціальних підходів, оскільки немає ефективних засобів профілактики рецидивів виразки на відміну від *H. pylori*-позитивних виразок та виразок, індукованих НПЗП. Лікування *H. pylori*-негативних виразок лише розробляють. Рекомендації слід екстраполювати через малу кількість даних. Дуже важливо переконатись в існуванні інших причин виразкоутворення, навіть за наявності *H. pylori*, наприклад, жовчного рефлюксу. Таким пацієнтам слід призначати одночасно з ІПП ефективні прокінетики [1].

Пацієнтів з будь-якими неясними виразками необхідно лікувати антисекреторними препаратами. За відсутності *H. pylori* антисекреторні засоби менш ефективні щодо гальмування шлункової кислотності. Практика свідчить, що тривале лікування великими дозами ІПП у таких пацієнтів має перевагу щодо запобігання рецидивам виразок, пов'язаним з ускладненнями, які можуть бути рефрактерними до потенційно менш потужних антисекреторних препаратів [12].

Із зареєстрованих в Україні прокінетиків найбільшу перевагу має ітоприду гідрохлорид («Ітомед»), який стимулює перистальтику практично всього травного каналу і завдяки особливостям фармакокінетики не конкурує з іншими препаратами під час свого метаболізму.

Для зменшення токсичного впливу на слизову оболонку шлунка жовчних кислот, які містяться в дуоденальному вмісті при дуоденогастральному рефлюксі, ефективним є одночасне призначення урсодезоксихолевої кислоти («Урсосан®»). Цитопротекторна дія ґрунтується на здатності урсодезоксихолевої кислоти вбудовуватися в ліпідний шар клітинної мембрани, що сприяє її стабілізації та поліпшує захисні властивості.

Наш власний досвід свідчить, що лікування *H. pylori*-негативних виразок має передбачати, окрім ІПП, засоби, котрі посилюють чинники захисту слизової оболонки шлунка від агресивної дії шлункового секрету. До таких засобів належить ребаміпід («Мукоген»), який має низку важливих властивостей: стимулює синтез мукозного глікопротеїну та простагландину E₂, зменшує нейтрофільну активацію при хронічному активному гастриті та продукцію запальних цитокінів, гальмує шлунковий канцерогенез, поліпшує гістологічну картину при хронічному гастриті.

Прогноз

У віддалений період (5–11 років) після успішної ерадикації *H. pylori*-інфекції мають місце рецидиви захворювання, за відсутності *H. pylori* найчастіше у вигляді ерозивного гастриту



Сьогодні Баррі Маршалл – директор Центру Маршалла для наукових досліджень інфекційних захворювань та тренінгу в Університеті Західної Австралії

або дуоденіту з малосимптомним перебігом і нечастими ускладненнями [3]. Несприятливий прогноз у хворих на *H. pylori*-негативну виразку зумовлений частішими рецидивами і відсутністю загоєння (у 35 % проти 26 %), тяжким загостренням диспепсії навіть за відсутності виразки (у 16 % проти 7 %) [16].

В одному з досліджень прогноз ускладнень виразкової хвороби залежно від *H. pylori*-статусу і прийому НПЗП вивчали впродовж 7 років. Установлено, що ризик кровотечі у хворих з *H. pylori*-позитивним статусом нижче, ніж в осіб з *H. pylori*-негативним (11 % проти 42 %). Вищою була летальність у хворих на *H. pylori*-негативну виразку (88 % проти 37 %). Найпоширенішою причиною смерті були малігнізація, сепсис, ниркова недостатність [10].

Ще раз наголосимо на масштабності події, яку ВООЗ проголосила одним з найважливіших досягнень у медицині ХХ ст. В інтерв'ю через 35 років після отримання Нобелівської премії Б. Маршалл [9] стверджує, що «стрес відіграє дуже незначну роль у виникненні виразки. Можливо, цей стан впливає на дотримання хворим призначеного лікування. Я виконав подвійне сліпе дослідження і виділив хворих, які вва-

жали себе «тотально стресованими», — осіб з невдалою або передчасно завершеною кар'єрою, курців, «типичних» хворих на виразку шлунка. Такі особи чудово себе почували після лікування та усунення *H. pylori*-інфекції. Я ніколи не

відчував довіру до стресу. Я не знаю жодного гарного подвійно-сліпого дослідження, яке б показало важливість стресу». Можна не поділяти поглядів Б. Маршалла, але, погодьтесь, генії мають право на дивацтва.

Статтю опубліковано за підтримки представництва PRO.MED.CS Praha a.s. в Україні.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація матеріалів, редагування — В. В.; пошук публікацій, підготовка матеріалів власних досліджень — А. О., Я. Ш.

Список літератури

- Вдовиченко А. В. Лікування виразкової хвороби, поєднаної з дуоденогастральним рефлюксом // *Врачебная практика*. — 2000. — № 3. — С. 7—10.
- Вдовиченко А. В., Михайлишин О. Я., Захара В. З. Клінічна картина та гістологічні особливості гастриту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, ускладнену дуоденогастральним рефлюксом // *Acta Medica Leopoliensia*. — 2000. — № 4. — С. 26—29.
- Володин Д. В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *Helicobacter pylori*-инфекцией (патогенез, диагностика, лечение, прогноз): Автореф. дис. ...д. мед. н. — М., 2016.
- Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. — 2016. — № 6. — С. 40—54.
- Класифікація захворювань органів травлення: Довідник / За ред. Н. В. Харченко. — К., 2015. — 54 с.
- Осадчук М. А., Осадчук А. М., Сибряев А. А. *H. pylori*-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. — 2014. — № 1. — С. 4—9
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.09.2014 № 613.
- Швидкий Я. Б., Тумак І. М., Вдовиченко В. І. Прогнозування рецидиву виразково-ерозивних гастродуоденальних уражень у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки після успішної ерадикації *Helicobacter pylori* // *Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. — 2006. — № 3. — С. 41—42.
- Abbasi J. B., Marshall: *H. pylori* 35 years later // *JAMA*. — 2017. — Vol. 317. — P. 1400—1402.
- Bytzer P., Taglibjaerd P. S. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1409—1416.
- Chang C.-S., Chang T.-N., Lee Y.-C. A systemic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers // *Korean J. Intern. Med.* — 2015. — Vol. 30. — P. 559—570.
- Ciociola A. A., McSorley D. J., Turner K. et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1834—1840.
- Gisbert J. P., Calvet X. Changing background of *Helicobacter pylori* prevalence and *Helicobacter pylori*-negative ulcers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 791—815.
- Gokakin A. K., Atabey M., Koyuncu A., Topcu O. Peptic ulcer perforation in elderly: 10 years' experience of a Single Institution // *Intern. J. Geront.* — 2016. — Vol. 10. — P. 198—201.
- Hung L. C. T., Ching J. Y. L., Sung J. Y. et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: A prospective cohort study // *Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 128. — P. 1845—1850.
- Iijima K., Kanno T., Koike T., Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: Negative idiopathic ulcers in Asia // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 706—713.
- Kanno T., Iijima K., Abe Y. et al. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 30. — P. 842—848.
- Lee J. M., Breslin N. P., Fallon C., O'Morain C. A. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 1166—1170.
- McCull K. E., El-Nujumi A. M., Chittajallu R. S. et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration // *Gut*. — 1993. — Vol. 34. — P. 762.
- Meucci G., Di Battista R., Abbiati C. et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: a multicenter study // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 31. — P. 42—47.
- Miri S. M. S., Zahedi M. J., Shafiei S. Prevalence of *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug related peptic ulcer disease in patients referred to Afzalipour Hospital // *Middle East J. Dig. Dis.* — 2015. — Vol. 7. — P. 241—244.
- Quan C., Talley N. J. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2950—2961.
- Rajabalinia H., Ghobakhlou M., Nikpour S. et al. Non-*Helicobacter pylori*, non-NSAIDs peptic ulcers: a descriptive study on patients referred to Taleghani hospital with upper gastrointestinal bleeding // *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* — 2012. — Vol. 5. — P. 190—196.
- Reinbach D. H., Cruickshank G., McCull K. E. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. — 1993. — Vol. 34. — P. 1344—1347.
- Sipponen P. Gastric cancer — a long-term consequence of *Helicobacter pylori* infection? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29 (suppl. 205). — P. 24—27.
- Yoon H., Kim S. G., Jung H. C., Song I. S. High recurrence rate of idiopathic peptic ulcers in long-term follow-up // *Gut Liver.* — 2013. — Vol. 7. — P. 175—181.
- Wong G. L.-H., Au K. W.-L., Lo A. O.-S. et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1124—1129.
- Yaxley J., Chakravarty B. *Helicobacter pylori* eradication — an update on the latest therapies // *Austr. Fam. Phys.* — 2014. — Vol. 43. — P. 301—305.