

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ЧТО В НЕЙ ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ?

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, 11999, Москва, Россия

*В представленном обзоре рассматриваются основные изменения наших представлений, касающихся этиологии язвенной болезни, ее лечения и профилактики. Подчеркивается, что открытие инфекции *Helicobacter pylori* и проведение ее эрадикации не решило всех вопросов, связанных с язвенной болезнью. Требуют своего изучения вопросы патогенеза идиопатических гастроудоденальных язв, а также язвенных поражений, вызванных приемом лекарственных препаратов (в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов).*

Ключевые слова: язвенная болезнь; *Helicobacter pylori*; лечение.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Язвенная болезнь: что в ней изменилось за последние 50 лет? *Клиническая медицина*. 2020;98(8):583–587. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-583-587>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.

PEPTIC ULCER DISEASE: CHANGES IT HAS UNDERGONE OVER THE PAST 50 YEARS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia, 11999, Moscow, Russia

*This review considers the main changes in our understanding of the etiology of peptic ulcer disease (PUD), its treatment and prevention. It is emphasized that the discovery of *H. pylori* infection and the implementation of eradication therapy did not solve all the issues related to PUD. Further investigation is needed to study the pathogenesis of idiopathic gastroduodenal ulcers, as well as ulcerative lesions of the stomach and duodenum, caused by various medications (non-steroidal anti-inflammatory drugs in particular).*

Key words: peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, treatment.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Peptic ulcer disease: changes it has undergone over the past 50 years. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(8):583–587. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-583-587>

For correspondence: Arkadiy A. Sheptulin — MD, PhD, DSc, prof. Dpt. of Propedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology; e-mail: arkalshep@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Sheptulin A.A., <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Kardasheva S.S., <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Kurbatova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Received 17.02.2020

Временной период, выбранный для оценки изменений наших представлений о язвенной болезни (ЯБ), определяется тем, что ровно 50 лет назад выдающийся отечественный терапевт и многолетний главный редактор журнала «Клиническая медицина» В.Х. Василенко опубликовал статью «Чего мы не знаем о язвенной болезни», в которой поставил принципиальные вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза и саногенеза данного заболевания и требующие своего решения [1]. Несмотря на большое количество этиологических факторов и патогенетических звеньев ЯБ, идентифицированных в то время и образовавших, по меткому выражению Владимира Харитоновича, «Ноев ковчег», все попытки объяснить развитие язвенной болезни с позиций какой-то одной из предложенных теорий (кислотно-пептической, кортико-висцеральной, сосудистой и др.) оказывались безуспешными.

Наиболее правильным в тот период считалось рассматривать патогенез ЯБ как результат нарушения рав-

новесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного сока и защитными возможностями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (т.н. «весы Шея») [2].

Большое число выделенных патогенетических звеньев ЯБ привело к тому, что перечень лекарственных препаратов, предложенных в 1960–1970-е годы для лечения ЯБ, превышал самые разумные пределы. Их внушительный список, включавший антациды, холинолитики (атропин, платифиллин, метацин, пирензепин), ганглиоблокаторы (гексоний, ганглерон), бета-адреноблокаторы, блокаторы дофаминовых рецепторов, психотропные средства, анаболические стероиды, метилурацил, солкосерил, оксиферрискорбон, аллантон, синтетические аналоги простагландинов и др., можно было бы продолжать до бесконечности [3]. Это свидетельствовало об отсутствии в те годы по-настоящему эффективных лекарственных препаратов, и результаты лечения ЯБ, как отмечал В.Х. Василенко, «были далеки от совершенства»,

при этом гастродуоденальные язвы заживали «при лечении, без лечения и даже вопреки лечению» [1].

Перечень противоязвенных препаратов был подвергнут существенному сокращению после опубликования D. Burget и соавт. в 1990 г. данных метаанализа 300 работ, свидетельствовавших о том, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если удастся поддерживать показатели внутрижелудочно-го pH выше 3 на протяжении 18 ч и более [4].

Очень популярные в свое время антацидные средства были способны поддерживать требуемые показатели внутрижелудочного pH в течение суток на протяжении 4–6 ч, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) — в течение 8–10 ч. Единственной группой препаратов, которые смогли выполнить условия приведенного выше правила, оказались ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые, таким образом, стали средством базисной терапии обострения язвенной болезни. Был разработан строгий протокол фармакотерапии ЯБ, предусматривающий назначение выбранного ИПП в стандартной дозе (например, рабепразола в дозе 20 мг, эзомепразола в дозе 20 мг, пантопразола в дозе 40 мг и т.д.) и последующий эндоскопический контроль, проводимый с интервалами 2–4 нед. и подсчетом при анализе результатов лечения не средних сроков рубцевания язв, а процента зарубцевавшихся у больных язв за определенный период времени (4, 6 нед. и т.д.).

Исчезли различия в подходах к лечению язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Длительное время считалось, что дуоденальные язвы требуют назначения антисекреторных препаратов, а язвы желудка — применения препаратов, стимулирующих процессы регенерации. Сейчас общепризнанным стало положение, что после подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение таких больных проводится точно так же, как и лечение пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки.

Применение ИПП способствовало эффективному заживлению гастродуоденальных язв, однако сопровождалось высокой (до 70%) частотой возникновения их рецидивов уже в течение первого года, что послужило основанием для возникновения старого выражения: «Один раз язва — всю жизнь язва».

Революцию в понимании причин возникновения ЯБ и разработке мер по предупреждению ее рецидивирования совершило открытие в 1983 г. австралийскими учеными B. Marshall и J. Warren роли микроорганизмов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии ЯБ [5].

Было показано, что обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* приводит к развитию поверхностного антрального гастрита и дуоденита, что сопровождается повышением выработки гастрина с последующим увеличением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, способствует прогрессированию дуоденита и обуславливает возникновение в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии, которые быстро заселяются *H. pylori*. В дальнейшем в участ-

ках метаплазированной слизистой оболочки образуется язвенный дефект. Было установлено, что около 80% язв двенадцатиперстной кишки и 60% язв желудка оказываются ассоциированными с *H. pylori* [6].

Устранение инфекции *H. pylori* (эрадикация) приводит, прежде всего, к снижению частоты рецидивирования ЯБ в течение года с 70 до 4–5% [7]. Кроме того, эрадикационная терапия, проведенная у больных с язвенными кровотечениями сразу после перевода их на пероральный прием лекарственных препаратов, значительно снижает риск повторных кровотечений. Эрадикация этой инфекции уменьшает также вероятность рецидивирования гастродуоденальных язв после хирургического лечения.

Выбор метода диагностики инфекции *H. pylori* и наиболее оптимальной для больного схемы эрадикации регламентирован согласительными совещаниями Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori*. Последнее из них («Маастрихт V/Флоренция») состоялось в 2016 г. [8]. Эти рекомендации постоянно обновляются с учетом меняющейся чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам

Эрадикационная терапия, широко проводимая в последние годы не только у больных ЯБ, но и у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, во многом изменила течение ЯБ. При этом, однако, возникли новые вопросы, требующие своего решения.

Прежде всего, во многих странах (в том числе, и в России) снизилась заболеваемость ЯБ [9]. Так, в Италии распространенность дуоденальных язв снизилась с 8,8 до 4,4%, а язв желудка — с 3,9 до 1,5% [10]. В Бельгии за 10 лет частота дуоденальных язв уменьшилась на 2/3, а язв желудка — наполовину [11]. Анализ частоты и распространенности ЯБ в Российской Федерации, по статистическим данным Министерства здравоохранения РФ, показал, что за период с 2006 по 2017 г. заболеваемость ЯБ снизилась со 128,7 до 79,5 на 100 000 населения [12, 13].

Изменилось и соотношение между частотой язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки. Раньше было принято считать, что по своей распространенности язвы желудка значительно уступают язвам двенадцатиперстной кишки, что выражается пропорцией 1:4 [3]. В настоящее время в ряде работ отмечено уменьшение удельного веса дуоденальных язв и увеличение удельного веса язв желудка [14–16]. Наши собственные данные также показывают, что в настоящее время язвы желудка встречаются чаще, чем язвы двенадцатиперстной кишки (в соотношении 2:1), причем среди мужчин это соотношение составляет 1,1:1, а среди женщин — 3,7:1 [17].

ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке традиционно считалась заболеванием лиц молодого возраста, а ЯБ с локализацией в желудке — среднего и пожилого. Для современного течения ЯБ характерно ее более позднее начало. Так, по нашим наблюдениям, средний возраст больных к моменту выявления ЯБ дуоденальной локализации составил у мужчин $40,1 \pm 4,5$ года, у женщин $52,2 \pm 4,9$ года и достоверно не отличался от такового к моменту начала ЯБ с локализацией в желудке (соответ-

ственно $45,2 \pm 4,3$ года и $47,5 \pm 2,7$ года) [17]. Увеличение среднего возраста больных ЯБ к моменту начала заболевания было отмечено и в других работах [14]. Возможно, это связано с уменьшением частоты инфицированности *H. pylori* лиц молодого возраста [18].

В последние годы появились работы о растущей частоте идиопатических гастродуоденальных язв (ГДЯ). Этим термином стали обозначать язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, не связанные с инфекцией *H. pylori* и не входящие в группу симптоматических ГДЯ, возникающих, например, в рамках синдрома Золлингера–Эллисона, болезни Крона или же в результате приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [19]. Данные об относительной частоте идиопатических ГДЯ среди всех случаев ЯБ противоречивы. Так, в некоторых странах (США, Франция) она составляет 21,6–35% [20, 21], тогда как в Испании — всего 1,6% [22]. Но даже в странах, в которых распространенность идиопатических ГДЯ была сравнительно низкой (например, в Японии), их относительная частота возросла в 2012–2013 гг. по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия с 0,9–2,6 до 12% [23].

Основной причиной таких расхождений служат ложноотрицательные результаты исследования на наличие *H. pylori*, то есть ошибочное признание ЯБ *H. pylori*-негативной [22]. Примечательно, что частота таких ГДЯ во многом зависит от того, сколько различных методов диагностики инфекции *H. pylori* было применено у больного. Как показали наши собственные наблюдения, если у пациента с ЯБ применялся только быстрый (эндоскопический) уреазный тест (нередко диагностика инфекции *H. pylori* ограничивается только этим методом), частота *H. pylori*-негативных ГДЯ составляла 37,5%. Если у одного больного применялось 2 разных метода исследования (быстрый уреазный тест + гистологический метод), частота идиопатических ГДЯ снижалась до 12,4%. При добавлении третьего метода диагностики (определение ДНК *H. pylori* с помощью полимеразной цепной реакции) она уменьшалась до 4,2% [24].

Сходные данные были получены и в других исследованиях [25]. В тех случаях, когда у больных при отрицательном результате одного из методов исследования применялись в общей сложности 3 различных метода диагностики инфекции *H. pylori* (быстрый эндоскопический и дыхательный уреазные тесты, гистологический метод), частота идиопатических язв желудка составляла 4,1%, а частота идиопатических дуоденальных язв — 1,6%.

Установлены следующие причины ложноотрицательных результатов исследования на наличие инфекции *H. pylori*: выполнение тестирования на фоне терапии ИПП, прием антибиотиков и препаратов висмута незадолго до исследования, слабая степень обсемененности *H. pylori*, мигрирование бактерий из антрального отдела желудка в фундальный [8]. Поэтому признание ЯБ *H. pylori*-негативной должно основываться на проведении двух (а еще лучше — трех) различных методов диагностики этой инфекции, каждый из которых должен дать отрицательный результат.

Этиологическими факторами идиопатических ГДЯ могут служить злоупотребление алкоголем [26] и нервно-психические стрессы [27]. К их патогенетическим механизмам относят нарушения желудочного слизеобразования (в частности, снижение уровня муцина-17) [28], а также мезентериальную ишемию, снижающую защитные возможности слизистой оболочки желудка [19].

Еще одной проблемой, связанной с особенностями ЯБ в настоящее время, является рост частоты ГДЯ, обусловленных приемом НПВП и характеризующихся осложненным течением. Так, если показатели смертности от кровотечений и перфорации в случаях эссенциальной ЯБ снизились за 10 лет (1997–2008 гг.) с 11,6 до 7,4%, то смертность от этих осложнений у больных, получавших НПВП, возросла с 14,7 до 20,9% [29].

Рост эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП (НПВП-ассоциированной гастропатии), объясняется, в первую очередь все увеличивающимся распространением приема НПВП среди населения (особенно в пожилом возрасте). Так, около 70% людей старше 65 лет принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, 34% — ежедневно [30]. При этом, учитывая, что НПВП относятся к безрецептурным препаратам, многие больные принимают их без предварительной консультации с врачом, будучи убеждены в безопасности их применения, а анальгетический эффект НПВП приводит к тому, что у больных могут отсутствовать боли и диспепсические симптомы, которые должны были бы насторожить пациентов.

В результате такого бесконтрольного приема НПВП значительно возрастает частота НПВП-ассоциированных гастродуоденальных эрозий и язв, которые выявляются соответственно у 50 и 25% больных, при этом в 3 раза увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений. До 40–50% всех кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта бывают связаны с приемом НПВП [31, 32].

В настоящее время идентифицированы факторы риска возникновения НПВП-гастропатии. К ним относятся пожилой возраст больных, наличие в анамнезе ЯБ (особенно ее осложненных форм), высокие дозы НПВП, одновременный прием других препаратов (особенно антикоагулянтов и кортикостероидов). Определенную роль играют также наличие других заболеваний, повышающих вероятность развития НПВП-гастропатии (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы), прием НПВП перед едой, злоупотребление алкоголем. Независимым фактором риска НПВП-гастропатии рассматривается сейчас инфекция *H. pylori* [33].

Разработанный в последние годы алгоритм профилактики НПВП-гастропатии определяется степенью риска развития у больного данного осложнения. При низком риске (отсутствие у больного факторов, способствующих развитию НПВП-гастропатии) превентивные меры включают в себя назначение наименее ulcerогенных неселективных НПВП (например, ибупрофена) в мини-

мально эффективной суточной дозе. При высоком риске (наличие большого факторов риска) добавляют ИПП и переводят больного на прием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (коксибы). Перед назначением НПВП желательное проведение всем больным тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с ее последующей эрадикацией в случае положительного результата,

Первоначально полагали, что переход с неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на селективные (в частности, целекоксиб) позволит существенно снизить частоту возникновения ГДЯ и эрозий. Однако накопленные наблюдения показали, что определенный риск возникновения этих осложнений сохраняется и при приеме коксибов. Так, международное когортное исследование, проведенное в 3 странах (Великобритании, Нидерландах, Италии), имевшее своей целью изучение частоты клинически манифестных гастродуоденальных язв, язвенных кровотечений и прободений язв у 14 416 больных, получавших коксибы в течение 1 года, показало, что частота таких язв составила 6,2–9,5%. Она особенно значительно возростала при наличии предшествующих осложнений язвенной болезни (6,4–17,8%), у лиц старше 75 лет (7,2–16,1%), при одновременном приеме антиагрегантов (9,4–27,2%) и антикоагулянтов (7,9–26,1%), при наличии двух и более факторов риска (18,5–31,3%) [34]. Другими исследованиями также было подтверждено, что лучшей стратегией профилактики ГДЯ и их осложнений при приеме коксибов является назначение одновременно с ними ИПП [35, 36].

Еще одной причиной роста частоты желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных гастродуоденальными эрозиями и язвами, служит в настоящее время растущий прием новых пероральных антикоагулянтов прямого действия, не являющихся антагонистами витамина К (дабигатрана, ривароксана, апиксана и др.) и широко применяющихся сейчас для профилактики тромбоэмболических осложнений (например, у больных с фибрилляцией предсердий). Факторами риска эрозивно-язвенных поражений и желудка, и двенадцатиперстной кишки и последующих желудочно-кишечных кровотечений в таких случаях выступают пожилой возраст пациентов, ЯБ в анамнезе (особенно осложненная кровотечением), сопутствующий цирроз печени, перенесенные нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, совместное применение других препаратов (НПВП, антиагрегантов). Профилактика данных поражений также предполагает назначение ИПП больным, имеющим повышенный риск их развития [37].

Таким образом, оценивая успехи в лечении ЯБ и профилактике ее рецидивов, достигнутые в последние 50 лет, можно прийти к заключению, что за указанный период произошли коренные изменения, касающиеся, прежде всего, понимания этиологических факторов ЯБ и возможности их устранения. Открытие роли инфекции *H. pylori* в развитии данного заболевания и совершенствование схем ее эрадикации привели к существенному снижению заболеваемости ЯБ и прекращению во многих случаях ее рецидивирования.

Вместе с тем, как справедливо подчеркивал Я.С. Циммерман [38], попытка свести всю проблему ЯБ к борьбе с инфекцией *H. pylori* потерпела неудачу, и первоначальный всеобъемлющий лозунг «Нет *H. pylori* — нет язвы» свелся к банальной констатации факта «Нет *H. pylori* — нет *H. pylori*-ассоциированной ЯБ». Безусловно прав был В.Х. Василенко, считавший, что у разных больных ЯБ решающую роль в патогенезе заболевания могут играть различные факторы [1].

Характерно, что в последние 10–15 лет интерес ученых к изучению ЯБ заметно снизился. На крупнейших европейских и всемирных конгрессах гастроэнтерологов этой проблеме отводилось очень скромное место. Главное внимание уделялось инфекции *H. pylori* и ее роли в развитии хронического гастрита и рака желудка, совершенствованию схем эрадикационной терапии, показаниям к эрадикации. Что же касается ЯБ, то считалось, что разработанный и повсеместно внедренный алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* позволяет снять все вопросы, касающиеся данного заболевания,

Представляется, однако, что делать такие выводы применительно к ЯБ по меньшей мере преждевременно. Доказанная возможность существования гастродуоденальных язв, не ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, установление факта присутствия в желудке многообразной микробиоты помимо *H. pylori* и неизученность ее возможной роли в развитии ЯБ, растущая частота язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных лекарственными препаратами, и необходимость поиска эффективных методов их профилактики обусловят возврат интереса ученых к изучению проблемы ЯБ, которая, как полагал В.Х. Василенко, «и в дальнейшем будет одной из главных на заседаниях крупных симпозиумов, съездов и конгрессов» [1].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М. 1970;3:3–17. [Vasilenko V.Ch. What we don't know about peptic ulcer disease. In: *Actual questions of gastroenterology*. Moscow. 2070;3:3–17. (in Russian)]
2. Shay H., Sun D.C.H. *Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer*. In: Bockus H.L. *Gastroenterology*, Philadelphia-London: Saunders Elsevier, 1968:420–65.
3. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. *Язвенная болезнь*. М.: Медицина, 1987. [Vasilenko V.Ch., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. *Peptic ulcer disease*. M, Meditsina, 1987. (in Russian.)]
4. 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.
5. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1983;1:1311–15.
6. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–24.
7. Soll A.Y. Peptic ulcer and its complication. In: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. 1998;1:620–78.

8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
9. 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.
10. Nervi G., Liatopoulou S., Cavallaro L.G. et al. Does *Helicobacter pylori* infection eradication modify peptic ulcer prevalence? A 10 years endoscopic survey. *World J. Gastroenterol*. 2006;12:2398–2401.
11. Bartholomeeusen S., Vandenbroucke J., Truyers C., Buntinx F. Time trends in the incidence of peptic ulcers and oesophagitis between 1994 and 2003. *Br. J. Gen. Pract.* 2007;57:497–9.
12. Заболеваемость всего населения России в 2006 г. *Статистические материалы Минздрава России*. М., 2007:98. [Incidence of the entire population of Russia in 2006 years. *Statistical materials of the Ministry of health of Russia*. Moscow, 2006:98. (in Russian)]
13. Заболеваемость всего населения России в 2018 г. *Статистические материалы Минздрава России*. М., 2018:101. [Incidence of the entire population of Russia in 2018 years. *Statistical materials of the Ministry of health of Russia*. Moscow, 2018:101. (in Russian)]
14. Groenen J.M., Kuipers E.J., Hansen B.E. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: Back to where it started. *Can. J. Gastroenterol*. 2009;23:604–8.
15. Jang H.J., Choi M.H., Shin W.G. et al. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea? A prospective multicenter study. *Dig. Dis. Sci*. 2008;53:1527–31.
16. Carli D.M., Pires R.C., Rohde S.L. Peptic ulcer frequency difference related to *H. pylori* or aines. *Arg. Gastroenterol*. 2015;52:46–9.
17. Пятенко Е.А., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):14–9. [Pyatenko Ye.A., Sheptulin A.A. Peptic ulcer: does it changed its identity. *Russian Journal of Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*. 2017;27(6):14–19. (in Russian)]
18. Eusebi L., Zagari M., Bazolli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(1):1–5.
19. Chung C.-S., Chiang T.-H., Lee Y.-C. A systemic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J. Intern. Med*. 2015;30(5):559–570.
20. Jyotheeswaran S., Shah A.N., Jin H.O. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *A. J. Gastroenterol*. 1998;93:574–578.
21. Charpignon C., Lesgourgues B., Pariente A. et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Alimrnt. Pharmacol. Ther*. 2013;38:946–954.
22. Gispert L.P., Calvet X. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009;30:791–815.
23. 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;30:842–848.
24. Хакимова Д.Р., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Особенности часторецидивирующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Тезисы Девятой Российской гастроэнтерологической недели. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003;13(2):55. [Chakimova D.R., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Features of frequently recurring duodenal ulcer disease. Abstracts of the 9th Russian Gastroenterological Week. *Russian Journal of Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*. 2003;13(2):55. (in Russian)]
25. Arroyo M.T., Fome M., de Argila V.M. et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004;9(3):249–254.
26. Kiatapapan P., Vilalchone R.K., Chotivitayatarakom P., Mahachai V. Gastric cancer and gastrointestinal stromal tumors could be causes of non-*Helicobacter pylori* non-NSAID peptic ulcers in Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017;18(1):155–157.
27. Kanno T., Iijima K., Abe Y. Peptic ulcers after the Great East Japan Earthquake and Tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J. Gastroenterol*. 2013;48:483–490.
28. Niv Y., Boltin D., Halpem M. et al. Membrane-bound mucins and mucin terminal glycans in idiopathic or *Helicobacter pylori*, NSAID associated peptic ulcers. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(40):14013–14920.
29. Straube S., Tramer M.R., Moore R.A. et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:41.
30. Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAIDs use. *Circulation*. 2008;118:1894–909.
31. Lanais A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology*. 2010;49(2):3–10.
32. Hawkey C.I., Wight N.J. *NSAIDs and gastrointestinal complications*. LSC Life Science Communications. London, 2001:1–56.
33. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(6):89–94. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Russian gastroenterological association guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Russian Journal of Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*. 2014;24(6):89–94. (in Russian)]
34. Valkhoff V.E., van Soest E.M., Mazzaglia G.M. et al. Adherence to gastroprotection during cyclooxygenase 2 inhibitor treatment and the risk of upper gastrointestinal tract events. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2792–2802.
35. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomized trial. *Lancet*. 2007;369:1621–1626.
36. Targownik L.E., Metge C.J., Leung S., Chateau D.G. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134(4):937–944.
37. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений, вызванных приемом новых пероральных антикоагулянтов и их профилактика. *Клиническая медицина*. 2018;96(11):965–9. [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Risk factors of gastrointestinal bleeding caused by novel oral anticoagulants and prevention. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(11):965–9. (in Russian)]
38. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии*. М., МЕДпресс-информ, 2013. [Timmerman J.S. Unsolved and debatable issues of modern gastroenterology. W., MEDpress-inform, 2013. (in Russian)]