

H. pylori-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы

М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук², А.А. Сибряев¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

H. pylori-negative peptic ulcer: state-of-the-art

М.А. Osadchuk¹, А.М. Osadchuk², А.А. Sibryayev¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education

«Samara state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и терапии *H. pylori*-негативной язвенной болезни.

Основные положения. Продемонстрировано нарастание числа случаев выявления такой патологии. Даны основополагающие представления об этиологии и патогенезе *H. pylori*-негативной язвенной болезни. Подчеркивается ее ассоциация с более тяжелым течением заболевания, частым развитием осложнений и летальностью. Раскрываются подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению.

Заключение. В обзоре представлены эпидемиология, этиология, патогенез, клинические особенности *H. pylori*-негативной язвенной болезни. Подробно описаны существующие проблемы в этой области и возможные пути их преодоления.

Ключевые слова: *H. pylori*-негативная язвенная болезнь, эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

The aim of review. To present modern data on epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, differential diagnostics and treatment of *H. pylori*-negative peptic ulcer.

Key points. Increase in number of cases of such disorders detection is demonstrated. Basic concept on etiology and pathogenesis of *H. pylori*-negative peptic ulcer is presented. Its association with more severe course of disease, higher morbidity and mortality rates is emphasized. Approaches to diagnostics, differential diagnostics and treatment are revealed.

Conclusion. The review presents epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical features of *H. pylori*-negative peptic ulcer. Existing problems in this area and possible ways out are described in detail.

Key words: *H. pylori*-negative peptic ulcer, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment.

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: osadchuk.mikhail.@yandex.ru

Osadchuk Michael A. — MD, PhD, professor, head of the chair of polyclinic therapy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: osadchuk.mikhail.@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Осадчук Алексей Михайлович — профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». Контактная информация: maxlife2004.@mail.ru

Osadchuk Alexey M. — professor of chair of hospital course of internal diseases with transfusiology course, State educational government-financed institution of higher professional education «Samara state medical university». Contact information: maxlife2004.@mail.ru

Сибряев Андрей Анатольевич — соискатель кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sibryaevaa@mail.ru

Sibryaev Andrey A. — doctoral candidate, Chair of outpatient therapy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Contact information: sibryaevaa@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Эпидемиология *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Данные международных эпидемиологических исследований, проведенных около 20 лет назад, показали, что частота обнаружения *Helicobacter pylori* среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) составляет 95%. Больные, страдающие язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), в 60% случаев инфицированы *H. pylori*. Соответственно *H. pylori*-негативная ЯБДК определяется у 5%, а *H. pylori*-негативная ЯБЖ — у 40% пациентов с язвенной болезнью [9, 10].

В настоящее время в экономически развитых странах и регионах прослеживается тенденция к снижению заболеваемости ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, что связано с достигнутыми успехами в эрадикационной терапии [40]. С другой стороны, наблюдается обратная тенденция, обусловленная нарастанием встречаемости *H. pylori*-негативной (идиопатической) ЯБ. Недавно выполненные в Испании эпидемиологические исследования, охватившие период с 2005 по 2010 г., продемонстрировали, что *H. pylori*-позитивная ЯБДК выявляется у 56,5% пациентов, тогда как манифестация ЯБЖ, как правило, не связана с *H. pylori*. При этом *H. pylori*-негативная форма диагностируется в 53,5% всех случаев заболеваемости ЯБЖ [41].

Имеются сообщения, что только у 45% пациентов старше 80 лет ЯБ ассоциирована с геликобактерной инфекцией. В возрасте старше 60 лет частота выявления *H. pylori*-негативной ЯБ достигает 33–73% всех случаев ЯБ, наблюдаемых среди лиц пожилого возраста [41].

Наряду с пожилым и старческим возрастом *H. pylori*-негативная ЯБ часто встречается на втором десятилетии жизни. Результаты европейских исследований свидетельствуют о том, что у 43% детей с ЯБ не обнаруживается ни одного фактора риска развития данного заболевания. При этом доля *H. pylori*-позитивных язв составляет лишь 27% [24].

В развивающихся странах *H. pylori* является основной причиной развития ЯБ как у взрослых пациентов, так и у детей [43]. У взрослых больных 54–65% случаев ЯБ связано с *H. pylori* [20, 33], у детей процент *H. pylori*-ассоциированных язв меньше. Эпидемиологические исследования, проведенные в Тайвани, свидетельствуют о том, что *H. pylori*-ассоциированная ЯБ определяется у 47,7% детей, тогда как *H. pylori*-негативная — у 35,8%. Общая заболеваемость ЯБ лиц детского возраста составляет 5,4% [36]. В Российской Федерации, по-прежнему, 90–95% случаев ЯБДК и не менее 70–75% случаев ЯБЖ ассоциируются с *H. pylori* [1]. Столь существенная разница в распространенности *H. pylori*-ассоциированных язв в различных странах объясняется неодинаковой инфицированностью населения [31, 32]. Например,

в Германии инфицированность *H. pylori* составляет 39,2%, в Дании — 25,9% [26], а в России и Бразилии 88 и 84,7% соответственно [27, 38].

Еще в 2000 г. при помощи математического моделирования показано, что риск развития ЯБ у лиц, инфицированных *H. pylori*, в 5 раз превышает этот показатель у *H. pylori*-негативных пациентов. В связи с этим при 65% инфицированности населения только 5% язв будут *H. pylori*-негативными, а при 20% инфицированности доля таких язв повысится до 44%. При этом общая заболеваемость ЯБ будет снижаться.

Увеличение распространенности *H. pylori*-негативной ЯБ не исчерпывается исключительно снижением инфицированности населения. Показано, что инфицированность геликобактером жителей, рожденных до 1950 г., составляет 75%, тогда как среди родившихся после 1950 г. — лишь 21%. При этом заболеваемость ЯБ в группах лиц более молодого и более пожилого возраста достоверно не отличалась.

H. pylori-ассоциированная ЯБ относительно редко развивается у пациентов с иммунодефицитом, что указывает на значительную роль системы иммунитета в механизме ulcerogenesis. Приводятся данные о том, что у ВИЧ-инфицированных соотношение между ЯБЖ и ЯБДК выравнивается — соответственно 2,3% и 2,6% [11]. Установлено, что у 19% ВИЧ-инфицированных с синдромом диспепсии и с CD4 более 200/мкл определяется ЯБ. Причем только у 69% из них обнаруживается *H. pylori*. У ВИЧ-инфицированных с CD4 менее 200/мкл частота встречаемости ЯБ достоверно меньше (13%) и только у 13% из них ЯБ ассоциируется с *H. pylori*. В группе пациентов с диспептическим синдромом, но без ВИЧ-инфекции ЯБ диагностируется в 25% случаев, у 63% больных она ассоциирована с *H. pylori* [12]. Более поздние исследования подтвердили, что у ВИЧ-инфицированных микроорганизм определяется значительно реже по сравнению со средним значением в популяции (31–38% против 69–75%), что, вероятно, обусловлено антагонистическим влиянием оппортунистической микрофлоры на *H. pylori* и частым использованием антибактериальных препаратов у данной категории пациентов [11].

Этиология и патогенез *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Для решения вопроса об этиологии язв, не связанных с *H. pylori*, предложен ряд гипотез: получение ложноотрицательных результатов исследований, проводимых на предмет выявления микроорганизма, пожилой возраст, использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или других ulcerогенных средств, заброс желчи в желудок, размножение условно-патогенной микрофлоры и наличие других видов *Helicobacter* (*Helicobacter heilmannii*), желудоч-

ная гиперсекреция, колонизация *H. pylori* слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, осложнения ЯБ (кровотечение, стеноз, перфорация), болезнь Крона, неоплазия/лимфома, генетические факторы, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), сопутствующие заболевания, способствующие ульцерогенезу.

Наиболее оптимальные методы диагностики *H. pylori* обладают не более чем 95% чувствительностью. Допускается, что *H. pylori* может колонизировать двенадцатиперстную кишку при отсутствии колонизации слизистой оболочки желудка, особенно в случае выраженной атрофии и кишечной метаплазии. В этой ситуации морфологические методы исследования на предмет обнаружения микроорганизма будут неинформативными. Показано также, что у многих пациентов с *H. pylori*-негативными язвами удастся достичь стойкой ремиссии после проведения пробной эрадикационной терапии [16]. Считается, что ложноотрицательный результат диагностики *H. pylori* следует предположить в случае обнаружения активного антрального гастрита. Увеличение вероятности получения ложноотрицательных результатов исследования связано с широким использованием антибиотиков и *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), снижающих чувствительность методов определения бактерии [31].

Пожилый возраст является доказанным фактором риска развития *H. pylori*-негативной ЯБ. У пациентов пожилого и старческого возраста, не имеющих в анамнезе данных о приеме НПВП, доля такой формы ЯБ составляет 35%. У лиц старшего возраста подавляющее большинство язв не связано с *H. pylori*, что объясняется как ухудшением кровотока, так и развитием атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка под влиянием предшествующей *H. pylori*-инфекции. Последнее подтверждается тем фактом, что у 5–9% пожилых пациентов *H. pylori* определяется только в слизистой оболочке тела желудка [34]. Значительно чаще, чем в молодом возрасте, у пожилых больных может регистрироваться прием НПВП, что на фоне ослабления факторов защиты (ухудшение микроциркуляции, атрофические и метапластические изменения слизистой) способствует ульцерации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [45].

Показано, что 25–75% пациентов с *H. pylori*-негативной язвой принимают НПВП, что во многих случаях может объяснять возникновение ЯБ. Иногда пациенты скрывают употребление НПВП или прием их в прошлом [14]. Меньшим, чем НПВП, но доказанным ульцерогенным эффектом обладают хлорид калия, препараты железа, бифосфонаты, колхицин, кокаин, амфетамины, зидовудин, эритромицин, цитостатики, стероидные гормоны, лучевая и химиотерапия, использование которых следует исключать у больных с язвенными поражениями желудочно-кишеч-

ного тракта [39]. Обнаружено, что *H. pylori*-негативная ЯБ ассоциируется с рефлюксом желчи в желудок [37].

У пациентов с иммунодефицитными состояниями определенное значение в развитии ЯБ может принадлежать оппортунистической микрофлоре. В настоящее время полностью установлена способность последней вызывать воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Роль оппортунистической микрофлоры в ульцерогенезе обсуждается. Доказано, что условно-патогенная микрофлора (стрептококки, кишечная палочка, грибы рода *Candida*), размножающаяся на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, обладает свойством вызывать воспалительный процесс, затруднять рубцевание язвенного дефекта и индуцировать обострение язвенной болезни [3]. Предполагается, что чрезмерное размножение мукозной условно-патогенной микрофлоры в пилородуоденальной зоне в комплексе с различными патогенными факторами у пациентов с иммунодефицитом создает повышенный риск возникновения язвенной болезни [4]. В 1% случаев *H. pylori*-негативная ЯБ может индуцироваться с *Helicobacter heilmannii* [15].

Недавние исследования свидетельствуют о более редком выявлении *H. pylori* у пациентов с кровоточащими язвами, что связано со снижением информативности применяемых инвазивных методов диагностики данной инфекции. В соответствии с этим в целях диагностики следует дополнительно использовать неинвазивные методы [17]. Еще одним объяснением более редкого обнаружения *H. pylori* при кровоточащих язвах является употребление НПВП. Считается, что если исключить все случаи развития кровоточащих язв на фоне приема НПВП, то процент обнаружения микроорганизма при язвенном поражении двенадцатиперстной кишки вырастет до 95%. Существуют данные, что *H. pylori* значительно реже определяется у пациентов с перфоративными язвами и язвами, сопровождающимися стенозом пилорического канала, что объясняется недостаточной информативностью применяемых методов исследования при данных осложнениях ЯБ [19].

Последние исследования свидетельствуют о том, что курение не влияет на развитие, рецидивирование и заживление язвы [8]. Также не является доказанной связь употребления алкоголя с возникновением *H. pylori*-негативной ЯБ [5]. Имеются сообщения, что психофизический стресс может быть причиной возникновения около 13% всех случаев *H. pylori*-негативных язв [14].

Установлено, что одна из девяти *H. pylori*-негативных язв связана с повышением уровня пепсиногена-1 и гипергастринемией [25]. Существует точка зрения на то, что *H. pylori*-негативная ЯБДК может быть вызвана ускоренной моторикой желудка и, как следствие, закислением двенадца-

типерстной кишки [30]. Однако позже проведенные исследования не выявили ассоциации между *H. pylori*-негативной ЯБ и гиперсекрецией соляной кислоты [13].

Доказано, что *H. pylori*-негативная и *H. pylori*-позитивная ЯБ связаны с различными генотипами. Так, *H. pylori*-негативная ЯБ ассоциируется с DQA1*0102 генотипом, тогда как DQA1*0301 генотип редко встречается у пациентов с *H. pylori*-негативной ЯБ [7].

Следует дифференцировать *H. pylori*-негативную идиопатическую ЯБ от изъязвлений, связанных с болезнью Крона, амилоидозом, саркоидозом, эозинофильным гастроэнтеритом, лимфомами, пурпурой Шейнлейна–Геноха, поражением цитомегаловирусом, простым герпесом [6, 30, 42] или туберкулезом [39].

Обнаружено, что более чем у 50% больных с *H. pylori*-негативной ЯБ имелись сопутствующие заболевания, способные индуцировать язвенногенез, такие как сахарный диабет, злокачественные новообразования, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт, инфаркт миокарда [44].

Клинические особенности *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Большинство исследователей считают, что *H. pylori*-негативная ЯБ отличается худшим по сравнению с *H. pylori*-позитивной ЯБ течением [18]. Так, *H. pylori*-негативная ЯБ характеризуется длительными сроками рубцевания язв, рефрактерностью к проводимой терапии, множественностью язвенных дефектов, частыми рецидивами, тяжелым диспептическим синдромом, частыми осложнениями [2, 18, 33]. Анамнез заболевания у пациентов с *H. pylori*-негативной ЯБ в значительной мере короче, чем при *H. pylori*-позитивной. М. Hobsley и соавт. [22] при обследовании группы больных ЯБ определили, что 32 из 37 пациентов с анамнезом заболевания более 6 мес были *H. pylori*-позитивны, тогда как 5 больных с историей болезни менее 6 мес обладали *H. pylori*-отрицательным статусом.

Принципы диагностики и лечения *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Диагностический алгоритм при *H. pylori*-негативной ЯБ начинается с обнаружения язвенного дефекта слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки и подтверждения наличия или отсутствия инфекции при помощи не менее чем двух диагностических тестов. Предпочтение отдается неинвазивным методам диагностики *H. pylori* (уреазный дыхательный тест, определение антигенов *H. pylori* в кале с применением моноклональных антител). С целью уменьшения вероятности получения ложноотрицательных результатов за 2 недели перед проведением исследований предпочтительна отмена ИПП [28].

Вторым шагом в диагностике *H. pylori*-негативной ЯБ является исключение явного или скрытого приема НПВП и других ulcerогенных препаратов. Если подробный расспрос пациента не позволяет сделать это, но существует подозрение скрытого употребления НПВП, то требуется определение концентрации салицилатов в сыворотке крови или моче.

При исключении приема НПВП и наличия *H. pylori*-инфекции третьим шагом в подтверждении диагноза *H. pylori*-негативной язвы должно быть исключение болезни Крона, новообразований и прочих инфекционных агентов, способных сопровождаться ulcerацией (туберкулез, *Helicobacter heilmannii*, цитомегаловирус, герпетическая инфекция). Для этих целей проводится биопсия слизистой оболочки пораженного участка желудка и/или двенадцатиперстной кишки с соответствующим морфологическим исследованием.

Четвертый шаг в диагностике *H. pylori*-негативной ЯБ направлен на исключение сопутствующей патологии, способной привести к язвенному поражению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Проводится комплекс диагностических процедур, с целью исключения синдрома Золлингера–Эллисона, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, хронической обструктивной болезни легких [18].

В странах с высокой распространенностью *H. pylori*, приближающейся к 100%, при выявлении ЯБ требуется назначение антигеликобактерной терапии в режиме «*ex juvantibus*» [23]. В регионах с низкой степенью распространенности инфекции перед назначением эрадикационной терапии настоятельно рекомендуется провести диагностику *H. pylori* [21]. После удачной эрадикации инфекции у пациентов моложе 35 лет опасность рецидива ЯБ очень незначительна. Однако у больных старше 49 лет даже после удачной эрадикационной терапии риск рецидива составляет 43%.

Таким образом, при рецидиве ЯБ у пациентов старше 49 лет, у которых уже была проведена эрадикационная терапия, требуется длительный прием ИПП до момента исключения всех возможных причин язвообразования [29]. При обострении процесса у больных с *H. pylori*-негативной ЯБ и наличием сопутствующих заболеваний, способных индуцировать обострение язвенной болезни, даже после удачно выполненной эрадикации необходимо постоянно принимать ИПП [35].

Заключение

В обзоре представлены эпидемиология, этиология, патогенез, клинические особенности *H. pylori*-негативной ЯБ. Подробно описаны существующие проблемы в этой области и возможные пути их преодоления.

Список литературы

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 4–11.
1. Mayev I. V., Kucheryavy Yu. A., Oganessian T. S. Allelic polymorphism of interleukin-1 β at helicobacteriosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 5. — P. 4–11.
2. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Труднорубящиеся гастродуоденальные язвы // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 25–28.
2. Minushkin O. N., Maslovsky L. V. Resistant gastroduodenal ulcers // Lechashchy vrach. — 2011. — N 7. — P. 25–28.
3. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Клин. мед. — 2012. — Т. 90, № 8. — С. 11–18.
3. Tsimmerman Ya. S. Peptic ulcer: actual problems of etiology, pathogenesis, differentiated treatment // Klin. med. — 2012. — Vol. 90, N 8. — P. 11–18.
4. Червинец В.М., Базлов С.Н., Чернин В.В. и др. Микрофлора перилъцерозной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
4. Chervinets V. M., Bazlov S. N., Chernin V. V. et al. Microflora of periulcer zone in patients with peptic ulcer and its antibiotic-sensitivity // Eksper. klin. gastroenterol. — 2002. — N 1. — P. 37–39.
5. Aldoori W. H., Giovannucci E. L., Stampfer M. J. et al. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men // Epidemiology. — 1997. — Vol. 8. — P. 420–424.
6. Arnar D. O., Gudmundsson G., Theodors A. et al. Primary cytomegalovirus infection and gastric ulcers in normal host // Dig. Dis. Sci. — 1991. — Vol. 36. — P. 108–111.
7. Azuma T., Konishi J., Ito Y. et al. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for *Helicobacter pylori* // J. Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 21 (suppl. 1). — P. 151–154.
8. Bardhan K. D., Graham D. Y., Hunt R. H. et al. Effects of smoking on cure of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole // Helicobacter. — 1997. — Vol. 2. — P. 27–31.
9. Borody T. G., George L. L., Brandl S. et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer // Am. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 86 (4). — P. 1154–1157.
10. Borody T. G., George L. L., Brandl S. et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer // Am. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 87 (10). — P. 1403–1406.
11. Boyle B. A. Recent advances in the management and treatment of GI and hepatic diseases associated with HIV: Part I // AIDS Read. — 2001. — Vol. 11 (7). — P. 354–363.
12. Sciacarelli A. G., Marano B. J. Jr., Gualtieri N. M. et al. Lower *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease prevalence in patients with AIDS and suppressed CD4 counts // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91 (9). — P. 1783–1784.
13. Capurso G., Martino G., Grossi C. et al. Hypersecretory duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: a four-year follow-up study // Dig. Liver Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 119–124.
14. Chen T. S., Chang F. Y. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease // Hepato-gastroenterology. — 2008. — Vol. 55. — P. 1615–1618.
15. Debongnie J. C., Donnay M., Mairesse J. et al. Gastric ulcers and *Helicobacter heilmannii* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 251–254.
16. Fu K. I., Yagi S., Mashimo Y. et al. Regression of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers complicated by Schonlein-Henoch purpura with *H. pylori* eradication therapy: the first report // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 381–384.
17. Gisbert J. P., Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 848–863.
18. Gisbert J. P., Calvet X. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer // Dis. Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30 (8). — P. 791–815.
19. Gisbert J. P., Pajares J. M. *Helicobacter pylori* infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment // Helicobacter. — 2003. — Vol. 8. — P. 159–167.
20. Goenka M. K., Majumder S., Sethy P. K. et al. *Helicobacter pylori* negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcers in India // Indian J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 30 (1). — P. 33–37.
21. Graham D. Y., Rabeneck L. Patients, payers, and paradigm shifts: what to do about *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91(2). — P. 188–190.
22. Hobsley M., Tovey F. I., Holton J. Controversies in the *Helicobacter pylori*/duodenal ulcer story // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2008. — Vol. 102. — P. 1171–1175.
23. Howden C. W., Leontiadis G. I. Current indications for acid suppressants in *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15. — P. 401–412.
24. Kalach N., Bontems P., Kozetzko S. et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 22 (10). — P. 1174–1181.
25. Kamada T., Haruma K., Kusunoki H. et al. Significance of an exaggerated meal-stimulated gastrin response in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48. — P. 644–651.
26. Khalifa M. M., Sharaf R. R., Aziz R. K. et al. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? // Gut Pathogens. — 2010. — Vol. 2. — P. 2.
27. Malaty H. M., Paykov V., Bykova O. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia // Helicobacter. — 1996. — Vol. 1. — P. 82–87.
28. Malferttheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Diagnosis and treatment of infection *Helicobacter pylori* — the report of the conciliation conference Maastricht IV / Florence // Vestn. Practitioners. — 2012. — P. 6–22.
29. Marshall B. J., Goodwin C. S., Warren J. R. et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori* // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 1437–1442.
30. McColl 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. 762–768.
31. McColl K. E. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104(1). — P. 190–193.
32. Palli D., Menegatti M., Masala G. et al. *Helicobacter pylori* infection, anti-cagA antibodies and peptic ulcer: a case-control study in Italy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1015–1020.
33. Rajabalinia H., Ghobakhloo 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 (4). — P. 190–196.
34. Seinela L., Ahvenainen J. Peptic ulcer in the very old patients // Gerontology. — 2000. — Vol. 46. — P. 271–275.
35. Shirin H., Leja M., Niv Y. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases // Helicobacter. — 2008. — Vol. 13 (1). — P. 23–27.
36. Shu-Ching H., Bor-Shyang S., Shui-Cheng L. et al. East etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease

- in taiwan: a single center 9-year experience // African Medical Journal. — 2009. — Vol. 86 (3). — P. 100–109.
37. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // J. Clin. Pathol. — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.
38. Souto F.J., Fontes C.J., Rocha G.A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. — 1998. — Vol. 93. — P. 171–174.
39. Spechler S.J. Peptic ulcer disease and its complications // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger, 7th ed. — Philadelphia (Pa): Saunders, 2002. — P. 741–781.
40. Sýkora J., Rowland M. *Helicobacter pylori* in pediatrics // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16 (1). — P. 59–64.
41. Teves P.M., Ventura S.S., Salgado E.M. Characteristics of gastroduodenal ulcers in patients with negative biopsies for *Helicobacter pylori* // Acta Gastroenterol. Latinoam. — 2010. — Vol. 40 (1). — P. 40–45.
42. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D. et al. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11. — P. 6644–6649.
43. Uğraş M., Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? // Turkish J. Pediatrics. — 2011. — Vol. 53 (6). — P. 632–637.
44. Xia H.H., Wong B.C., Wong K.W. et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1875–1882.
45. Zullo A., Hassan C., Campo S.M. et al. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies // Drugs Aging. — 2007. — Vol. 24 (10). — P. 815–828.