

НЕКОТОРЫЕ ЭПИСТЕМОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ К СОВРЕМЕННЫМ ПОДХОДАМ ВРАЧЕВАНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Кутлумуратов А.Б. (Российская Федерация/Республика Узбекистан)ⁱ
Аманнепесов К.Д. (Республика Туркменистан)ⁱⁱ

i - *Кутлумуратов Атабек Бекчанович*; тел.: +998946513710; +998995573710;
e-mail; atabekb@yahoo.com

ii - *Аманнепесов Курбанмухаммет Дурдимухамметович*

Abstract

to the *A.B. Kutlumuratov* and *K.D. Amannepesov's* article «*Some epistemological remarks concerning modern approaches to doctoring of ulcer disease*».

In article the attention to a main role of the attending physician in explanation selection of etiological and pathogenetic mechanisms of a stomach ulcer (UD) in each separate clinical case is paid. Only the attending physician can justify all variety of recommendations, methods and schemes of treatment UD by taking into account the general views about nature UD and by concretising (individualization) these for a each individual clinical case. It is underlined, that the concept of neurological and endocrinological nature UD and the theory of stress Selye connected with it keep important epistemological value in modern clinical practice, along with other interpretations of the general representations about UD nature.

Резюме

к статье «*Некоторые эпистемологические замечания к современным подходам врачевания язвенной болезни*» (авторы: *А.Б. Кутлумуратов, К.Д. Аманнепесов*).

В статье обращается внимание на решающую роль лечащего врача в подборе объяснения этиологических и патогенетических механизмов язвенной болезни (ЯБ) в каждом отдельном клиническом случае. Только лечащий врач может оправдать все многообразие рекомендаций, методов и схем лечения ЯБ, исходя из общих представлений о природе ЯБ путем конкретизации (индивидуации) их для конкретного клинического случая. Подчеркивается, что концепция нейроэндокринной природы ЯБ и ее осложнений и связанная с ней теория стресса Селье сохраняют важное эпистемологическое значение в современной клинической практике наряду с другими интерпретациями общих представлений о природе болезни.

Введение

В данной работе мы пытаемся обобщенно охарактеризовать современное состояние проблемы язвенной болезни (ЯБ) и высказать ряд замечаний относительно развиваемых ныне взглядов на природу ЯБ желудка (ЯЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯД). Представления о природе ЯБ во многом определяют эффективность выполняемых врачом задач клинического контроля и лечения этого заболевания. Первоначально они основывались на данных исследований в эксперименте на животных, особенно – на исследованиях представителей школы нервизма (см., например, *Быков К.М., Курцин И.Т., 1952*)¹, которые хорошо согласовывались также и с теорией стресса Г. Селье (*Selye H., 1944, 1951, 1952, 1959*). Ныне же основное значение придают данным эпидемиологии и статистики, широко обсуждаемым в научной литературе и позволяющим прояснить вопросы этиологии и патогенеза этого заболевания и его осложнений (см., например, *Milosavljevic T. e.a., 2011; Lau J.Y. e.a., 2011.*)²

Основные положения

1. ЯБ ныне определяют как хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии и образованием дефекта в стенке желудочно-кишечного тракта (*Ивашкин В.Т. с соавт., 2016.*)³ - одиночной язвы или множественных язв - вследствие расстройства общих и местных механизмов нервной и гормональной регуляции основных функций пищеварения. Соответственно ЯЖ и ЯД определяются как хронические рецидивирующие заболевания, характеризующиеся образованием язв, ассоциированных с расстройством функций гастродуоденальной системы, нарушения трофики и протеолизом слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (*Большая Медицинская Энциклопедия*).⁴ На наш взгляд, данное определение довольно точно. Оно выражает огромный клинический опыт современной медицины по изучению и лечению данной патологии и в то же время хранит в себе довольно большие эпистемологические возможности, что мы и попытаемся продемонстрировать далее.

2.

В данном определении ощущается представление о динамическом, процессуальном характере развития этого заболевания.

Следует, во-первых, отметить, что к концу 20-го века в медицине сложилось четкое представление о том, что эпидемиологическая обстановка относительно так называемых «главных болезней человека» определяется динамическим равновесием между средовыми (экологическими) факторами с одной стороны и реакциями на них организма представителей популяции – с другой. В соответствии с гипотезой «эпидемиологического перехода» (*Omran A.R., 1971.*)⁵ к этому времени смертность от инфекционных болезней перестала быть преобладающей и продолжительность жизни человека стала определяться успехами в борьбе с хроническими болезнями человека, ставшей основной задачей современного здравоохранения (*Дильман В.М., 1987.*)⁶ Важно при этом подчеркнуть, что «механизмы» заболеваний должны рассматриваться в рамках этого общего «динамического» представления о природе любого заболевания.

Во-вторых, следует иметь в виду, что характер болезненной реакции организма ассоциирована с особенностями образа жизни; с последним фактически и имеют дело местные службы здравоохранения в целом и каждый врач в своей клинической практике.

¹ Быков К.М., Курцин И.Т., 1952.

² Milosavljevic T. e.a., 2011; Lau J. Y. e.a., 2011.

³ Ивашкин В.Т. с соавт., 2016.

⁴ Большая Медицинская Энциклопедия.

⁵ Omran A.R., 1971.

⁶ Дильман В.М. 1987.

Современное *общее* научное представление о природе ЯБ как *заболевания всего организма* сложилось благодаря *экспериментальным* исследованиям представителей физиологической школы «нервизма» (И.П. Павлов, И.П. Разенков, К.М. Быков и др.). Но ныне существует ряд конкурирующих теорий развития ЯБ, каждая из которых делает упор на разных «механизмах» образования язвы. В клинической практике сохраняется значение кортико-висцеральной теории *Быкова-Курцина* (Быков К.М., Курцин И.Т., 1952)⁷, согласно которой нарушениям регуляции функций желудка и двенадцатиперстной кишки со стороны центральной нервной системы и подкорковых центров принадлежит ведущая роль в возникновении ЯБ. Иными словами, эта теория учитывает интегрирующую функцию центральной нервной системы и подкорковых центров, нарушение которой объясняет возникновение язвенной болезни. Причем к кортиковисцеральной теории фактически примыкает теория стресса Г. Селье⁸, нейрогормональные проявления которой ведут к возникновению ЯБ как следствие нарушений психофизической регуляции организма. То есть кортиковисцеральная теория ЯБ и теория стресса как причины ЯБ исходят из интегративных функций нейрогормональной системы.

В целом все *экспериментальные* пептические язвы можно рассматривать как следствие стимуляций и нарушений в центральной нервной системе (Davis R.A. Brooks F.P., 1963).⁹ Однако с тем же успехом возникновение язв можно толковать и с точки зрения других гипотез. В полной же мере природу язвенной болезни человека можно понять лишь в рамках *клинических исследований*, которые могут подтверждать или опровергать применимость в каждом конкретном клиническом случае гипотез, обоснованных на модельных экспериментах. Врач принимает во внимание самые разные факторы риска возникновения ЯБ, исходя из особенностей каждого клинического случая. Он собирает анамнестические данные и о длительных и часто повторяющихся нервно-эмоциональных перенапряжениях (стрессах), наследственной (конституциональной) предрасположенности к длительному и стойкому повышению кислотности желудочного сока, злоупотреблении крепкими алкогольными напитками, применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), определяет наличие в микрофлоре желудка *Helicobacter pylori*. Клиническая значимость этих факторов для развития ЯБ индивидуально сильно варьирует. Например, врач может даже принять к сведению идеи, прямо противоположные существующим этиологическим концепциям ЯБ, например, он может принять гипотезу о том, что умеренное потребление алкоголя в некоторых случаях даже способствует заживлению язв (Sonnenberg A. e.a., 1981).¹⁰

3.

Клинические исследования основываются на *сравнительном* анализе причин развития ЯБ, выводимых из данных эпидемиологии и статистики. Значимость статистико-эпидемиологических исследований причин патологии определяется умением исследователя учитывать местные особенности распределения известных и предполагаемых факторов риска и прогноза заболевания. Результаты исследований будут позитивно влиять на эффективность предпринимаемых местными службами здравоохранения мер профилактики, предупреждения осложнений заболевания (скрининг и раннее лечение) и их лечения, улучшая тем самым динамику обслуживаемой популяции.

В настоящее время считают, что формирование язвы происходит в результате возникающих изменений в соотношении факторов «агрессии» и «защиты». К факторам «агрессии» относят гиперхлоргидрию (повышенная секреция кислоты в желудке) и пептической активности желудочного сока в условиях нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Уменьшение защитных свойств слизистой желудка и тонкой

⁷ Быков К.М., Курцин И.Т., 1952.

⁸ Selye H., 1944, 1951, 1952, 1959.

⁹ Davis R.A. Brooks F.P., 1963.

¹⁰ Sonnenberg A.e.e., 1981

кишки обусловлено снижением продукции слизи, замедлением процесса физиологической регенерации эпителия, нарушением местного кровообращения и нервной трофики слизистой оболочки. Основная причина этих изменений – длительный, повторяющийся психоэмоциональный стресс (негативные эмоции, конфликтные ситуации, затяжные чувства тревоги, переутомление и т.п.). Данный взгляд выражает общую точку зрения клиницистов на происхождение ЯБ и опирается на данные физиологии и патоморфологии. С клинической точки зрения представляется очевидным, что психоэмоциональные факторы негативного характера способны срывать самые разные звенья многоуровневой физиологической регуляции пищеварения и постепенно вести к образованию ЯБ.

4.

Итак, с теорией *Быкова-Курица* хорошо согласуется концепция стрессовой этиологии ЯБ, описывающей стресс как основную причину пептических язв (*Steinberg K.P.*, 2002).¹¹ Тем не менее, хронические жизненные стрессы многие авторы уже не считают играющими важную роль в генезе ЯБ (*Fink G.*, 2011.).¹² В последние три десятка лет решающую этиологическую роль в развитии ЯБ стали отводить микроорганизмам *H. pylori*, действительно нередко ассоциированным с ней (*Warren J.R., Marshall B.*, 1983.)¹³, а также применению НСПВП, потреблению табака и болезни Крона (*Hawkey C.J., Wight N.J.*, 2001; *Steinberg K.P.*, 2002; *Najm W.I.*, 2011.; *Nishizawa T. e.a.*, 2014).¹⁴

Картина многообразного влияния *H. pylori* на слизистую желудка представляется ныне следующей. *H. pylori* вырабатывают целый ряд ферментов, повреждающих барьер слизистой оболочки (уреаза, протеазы, фосфолипазы), различные цитотоксины. Так создается щелочная среда для ее выживания. *H. pylori* способствуют высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей, что вызывает развитие воспалительных процессов. Наиболее патогенными являются *VacA*-штамм *H. pylori* — продуцирующий вакуолизирующий цитотоксин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и *CagA*-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген кодирует белок массой 128 кДа, который оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку. Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается формированием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и обуславливает процессы метаплазии эпителия двенадцатиперстной кишки по желудочному типу, способствуя заселению в ней *H. pylori*. Далее, при неблагоприятном фоне - конституциональной предрасположенности, 0(I) группы крови, курении, нервно-психических стрессах и др. - в участках метаплазии слизистой формируется язва.

H. pylori экспрессирует антиген группы крови *adhesin (BabA)* и белок воспаления *adhesin (OipA)*, позволяющий соединяться с желудочным эпителием. Штаммы *CagA* и *PicB* бактерии экспрессирует ядовитые факторы, вызывающие воспаление слизистой желудка. Ген *VacA* кодирует вакуолизованный цитотоксин, чей механизм участия в порождении пептических язв неясен. Такое воспаление слизистой оболочки желудка может быть связано и с гиперхлоргидрией, и с гипохлоргидрией. Воспалительные цитокины блокируют секрецию кислоты пристеночными клетками. *H. pylori* также секретирует определенные продукты, ингибирующие водородно-калиевую АТФазу; активизируют кальцитонин связанный с геном пептида сенсорных нейронов, увеличивающим секрецию соматостатина и подавляющим производство кислоты

¹¹ Steinberg K.P. 2002.

¹² Fink G., 2011.

¹³ Warren J.R., Marshall B., 1983.

¹⁴ Hawkey C. J., Wight N. J., 2001; Steinberg K.P., 2002; Najm W.I., 2011.; Nishizawa T. e.a., 2014.

пристеночными клетками и секрецию гастрина. Сокращение производства кислоты вызывает желудочные язвы (Lanas A., Chan F.K., 2017.).¹⁵ С другой стороны, увеличенное производство кислоты в пилорической полости ассоциирует с дуоденальными язвами в 10-15% случаев инфекции *H. pylori*. При этом производство соматостатина уменьшается, производство гастрина растет, увеличивая секрецию гистамина из энтерохромаффинных клеток, что ведет к повышенному производству желудочной кислоты. Кислая среда в антральной полости вызывает метаплазию дуоденальных клеток, провоцируя дуоденальные язвы. Слабый иммунный ответ человеческого организма на бактерии также способствует появлению ЯБ. Человеческий ген *IL1B*, кодирующий *Интерлейкин-1-beta*, и другие гены, кодирующие фактор некроза опухоли и альфу-лимфотоксин, также играют роль в желудочном воспалении.

Данные исследований *in vitro*, на клеточных культурах (Mnich E. e.a., 2016)¹⁶ позволяют предположить, что *in vivo* липополисахариды бактерий *H. pylori* могут вызывать эффекты поддержки хронической воспалительной реакции и патологических нарушений клеток эпителия слизистой желудка. Авторы изучили роль антигенов *H. pylori* в динамике эпителиальных клеток желудка и фибробластов и установили, что антигенный комплекс экстракта глициновой кислоты, цитотоксин-ассоциированный ген А-протеина (*CagA*) и субединица уреазы (*UreA*) бактерий *H. pylori* способствуют регенерации эпителиальных клеток и фибробластов, что объясняет эффект заживления язв. Предполагается, что усиленная пролиферация этих клеток увеличивает риск желудочной неоплазии *in vivo*. Эффекты липополисахарида *H. pylori* на процесс заживления раны зависели от дозы. При низкой их концентрации (до 1 нанограмм/мл) ускорялось заживление эпителия, что было связано со значительным усилением пролиферации клеток, изменениями в клеточном цикле, снижением производства эпидермального фактора роста и разрушением клеточных ядер. При высокой концентрации липополисахаридов (25 нанограммов/мл) *H. pylori* блокировали восстановление раны.

5.

Сторонники геликобактерной теории ЯБ полагают, что стресс лишь увеличивает риск, ассоциированный с *H. pylori* и приемом НСПВП (Yeomans N.D., 2011).¹⁷ Однако, как показывает статистика, лишь в менее чем трети случаев ЯБ ассоциирована с *H. pylori* и приемом НСПВП, и оснований говорить об избирательной ассоциации ЯБ с этими факторами нет (Levenstein S. C соавт., 2015).¹⁸ Следует отметить, что некоторые авторы явно завышают степень ассоциации язв с *H. pylori*, доводя ее до 80% при ЯД и 60% при ЯЖ и отводя при *H. pylori*-негативных язвах основную роль приему НСПВП (Spechler S.J., 2002).¹⁹ Тем не менее существуют большой процент *идиопатических язв*, не ассоциированных с присутствием *H. pylori* и приемом НСПВП, когда, как правило, отсутствуют симптомы язвенных поражений. К ним предрасполагают пожилой возраст, нарушение процессов слизиобразования в желудке, нервно-психические стрессы, мезентериальная ишемия (Chung C.S. e.a., 2015).²⁰

Представляется очевидным, что гипотеза о решающей роли *H. pylori* в генезе ЯБ носит частный характер, объясняя лишь определенные клинические случаи ЯБ. Отсутствие избирательной ассоциации ЯБ с *H. pylori* и приемом НСПВП означает, что при лечении и профилактике ЯБ врачи должны принимать во внимание и прочие сопутствующие обстоятельства, особенно - на хронические психические стрессы, переживаемые пациентом - как на самостоятельные причины ЯБ. Представляется, что

¹⁵ Lanas A., Chan F.K., 2017.

¹⁶ Mnich E. e.a., 2016.

¹⁷ Yeomans N.D., 2011.

¹⁸ Levenstein S., 2015.

¹⁹ Spechler S.J., 2002.

²⁰ Chung C.S. e.a., 2015.

приращение значимости концепции стресса как этиологического фактора ЯБ позволяет незаметно поставить в один ряд причины, действующие на разных уровнях организации организма. Это ведет к тенденции изолированно рассматривать причины ЯБ, которые в действительности действуют как система факторов отклоняющих гомеостатические процессы в организме и поэтому составляющих отдельные звенья («механизмы») единой, хотя и довольно разветвленной, сети этиопатогенетических событий. Такое системное видение причинности при ЯБ позволяет обосновывать разные схемы лечения ЯБ в зависимости от особенностей каждого клинического случая.

Следует при этом принять во внимание, что схемы эти выбирает врач, ориентируясь на клиническую картину ЯБ каждого пациента. Врач может исходить из того, что *H. pylori* играет роль лишь одного из звеньев в сети этиопатогенетических процессов, ведущих к развитию ЯБ. Фактически врач подбирает «механизмы» ЯБ, ориентируясь на особенности каждого клинического случая, пользуясь при этом и общими представлениями о способности организма поддерживать оптимальный баланс между факторами «агрессии» и «защиты», нарушение которого ведет к ЯБ. Рекомендуемые различными авторами (например, Ивашкин с соавт., 2016; Chung C. S. e.a., 2015; Wang A.Y., Peura D.A., 2011; Najm W.I., 2011 и др.)²¹ методы эрадикации *H. pylori* и другие схемы лечения можно клинически оправдать только в рамках этих общих представлений. Каждая из этих методов приобретает клиническую значимость только в рамках психосоматических соображений, которыми фактически пользуется каждый врач, оценивая текущий статус пациента и его жизненный анамнез. Многие факторы, не играя этиологической роли в первичном развитии хронического заболевания, тем не менее, могут вовлекаться и поддерживать заболевание, когда оно уже клинически оформлено. И устранение такого фактора будет давать клинические эффекты, которые могут быть расценены как эффекты устранения этиологического фактора. По той же причине эрадикация может быть эффективной только тогда, когда *H. pylori* действительно вовлечен в патогенетический процесс ЯБ в организме больного, то есть поддерживает определенное звено в причинной цепи этого уже сформировавшегося процесса, и в этом случае *H. pylori* действительно играет роль «патогенного» фактора. Тогда методы эрадикации действительно разрывают цепь причин поддержания и развития ЯБ в данном звене цепи ее причин. Но при этом врач еще вовсе не устраняет действия того этиологического фактора ЯБ, который создал первичный фон для ее развития и теперь скрыт на фоне хронического болезненного процесса. И в первую очередь сказанное касается патогенетического фона, порождаемого стойкими хроническими стрессами, реализующими свой патогенный эффект в рамках психосоматически единой природы организма пациента. Следовательно, нейро-гормональные аспекты происхождения ЯБ сохраняют свое решающее значение для клинической практики, ничуть не умаляя при этом значения других отдельных звеньев, вовлекаемых в единую патогенетическую сеть заболевания.

Заключение

Представляется очевидным, что вышеприведенные соображения, вообще говоря, применимы ко всем хроническим заболеваниям, в том числе к хроническому гастриту и раку желудка, часто ассоциирующим с теми же факторами риска, которые характерны для ЯБ, в частности, с присутствием в желудке бактерии *H. pylori*.

Мы подчеркиваем, что решающая роль в раскрытии этиологических и патогенетических механизмов язвенной болезни ЯБ в каждом конкретном клиническом случае принадлежит именно лечащим врачам. Только лечащий врач, располагающий общими и частными теориями и гипотезами, достаточным клиническим опытом и развитой профессиональной интуицией, может оправдать существование всего многообразия рекомендаций, методов и схем лечения хронических болезней, например,

²¹ Wang A.Y., Peura D.A., 2011; Najm W.I., 2011.

ЯБ и рака желудка, исходя из общих представлений о природе заболевания. В ходе же клинического ведения пациента лечащий врач подвергает конкретизации (точнее, индивидуации²²) общих идей, учитывая данные исследования пациента в каждом клиническом случае. Это значит, что общие концепции этиологии и патогенеза заболеваний человека, в частности, такие как гипотезы нейроэндокринной природы ЯБ и связанная с ними теория стресса Селье, сохраняют важное эпистемологическое значение в рамках повседневной клинической практики современных врачей (наряду с другими интерпретациями общих представлений о природе болезни). Хирургическая практика здесь не составляет исключения.

Следует отметить, что развитие эндоскопической хирургии стимулировало распространение малоинвазивной стратегии хирургического лечения хронических заболеваний, в частности – малоинвазивной эндоскопической хирургии ЯБ, предраковых и раковых образований желудка ранних стадий. Правда, данная стратегия может быть ассоциирована с проблемами *сверхдиагностики* и *сверхлечения*, на что обращал внимание еще Гиппократ. Но преувеличивать эту проблему не следует, во всяком случае, при ЯБ, поскольку малоинвазивная операция при этом позволяет сохранить орган, а пациент сохраняет возможность продолжить в дальнейшем и консервативное лечение ЯБ. Правда, при раннем раке ситуация остается неясной, поскольку классическая онкохирургия поощряет в этом случае проведение радикальных операций, при которых удаляется большая часть органа или даже весь орган (принцип «*малый рак – большая операция, большой рак – малая операция*»).

Литература

1. *Большая Медицинская Энциклопедия* / Под ред. Петровского Б.В., 3-е издание. - Т.28, статья «Язвенная болезнь».
2. *Быков К.М., Курцин И.Т.* (1949). Кортико-висцеральная теория патогенеза язвенной болезни, Л.: АМН СССР, 1949. – 87с.
3. *Дильман В.М.* (1987) Четыре модели медицины. Л.: Медицина. Ленинградское отд.е. – 1987. – 288с.:ил.
4. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В.* (2016)/ Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2016; 26(6):40-54; DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39.
5. *Chung C.S., Chiang T.H., Lee V.C.* (2015). A systemic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. // Korean J. Intern. Med. - 2015; 30: 559-70.
6. *Davis R.A. a. Brooks F.P.* (1963) Experimental peptic ulcer associated with lesions or stimulation of the central nervous system // Surg. Gynec. Obstet. - 1963. - V.116. - p.307.
7. *Fink G.* (2011). "Stress controversies: post-traumatic stress disorder, hippocampal volume, gastroduodenal ulceration*". Journal of Neuroendocrinology. **23** (2): 107–17. doi:10.1111/j.1365-2826.2010.02089.x. PMID 20973838. S2CID 30231594.
8. *Hawkey C. J., Wight N. J.* (2011). Clinician's manual on NSAIDS and gastrointestinal complications. - London: Life Science Communications, 2001.- 56 p.
9. *Lanas A., Chan F.K.* (2017). "Peptic ulcer disease". Lancet. **390** (10094): 613–624. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7. PMID 28242110. S2CID 4547048.
10. *Lau J. Y., Sung J., Hill C., et al.* (2011). Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion 2011; 84:102-13.

²² О сути концепции индивидуации врачевания, в частности, см. в работах: Kutlumuratov A.B., 2016, [vixra: 1604.0206](#), Kutlumuratov A.B., 2020; [vixra: 2001.0576](#) и Kutlumuratov A.B., 2020; [vixra: 2106.0012v1](#).

11. *Levenstein S., Rosenstock S.J., Jacobsen R.K., Jorgensen T.* (2015). Psychological stress increases Risk for Peptic ulcer, Regardless of Helicobacter pylori Infection or use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs//Clin. Gastroenterology and Hepatology. - 2015. – V.13, №3. - P.498-506.
12. *Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M* (2011). Complications of peptic ulcer disease. Digestive Diseases. **29** (5): 491–3. doi:10.1159/000331517. PMID 22095016. S2CID 25464311.
13. *Mnich E., Kowalewicz-Kulbat M., Sicińska P., Hinc K., Obuchowski M., Gajewski A., Moran A.P., Chmiela M.* (2016). Impact of Helicobacter pylori on the healing process of the gastric barrier // *World. J. Gastroenterol.* – 2016, September 7; 22(33): 7536-7558.
14. *Najm W.I.* (2011). Peptic ulcer disease. Primary Care. **38** (3): 383–94, vii. doi:10.1016/j.pop.2011.05.001. PMID 21872087;
15. *Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N.* (2014). Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2014; 29(Suppl. 4):20-4.
16. *Omran A.R.* (1971) The Epidemiologic transition: a theory of the Epidemiology of population Change// The Milbank Quarrerly, V.83, №4, 2005. – pp.731-757. (The Milbank Fund Memorial Quarrerly. V.49, №4, Pt 1, 1971. – pp/509-538). Reprint; *Омран А.* (1971). Эпидемиологический аспект теории естественного движения населения. / Проблемы народонаселения. О демографических проблемах стран Запада. М., 1977.
17. *Selye H.* General adaptation syndrome. Presented before the Josiah Macy Jr. Foundation, Conference on Metabolic Aspects of Convalescence Including Bone and Wound Healing, 8th Meet., New York City, Oct. 113—114 (1944).
18. *Selye H.* Perspectives in Stress research. // Perspectives in Biology and Medicine. - Johns Hopkins University Press, 2(4): 403-416. - 1959.
19. *Selye H.* The General Adaptation Syndrome and peptic ulcer. - In.: Selye H. Peptic Ulcer. - W.B. Saunders Co., Philadelphia. - 1951.
20. *Selye H.* The Story of the Adaptation Syndrome (Told in the form of informal, illustrated lectures) / Acta, inc. Medical Publishers. Montreal. Canada. – 1952.
21. *Sonnenberg A., Müller-Lissner S.A., Vogel E., Schmid P., Gonvers J.J., Peter P., Strohmeyer G., Blum A.L.* (1981). "Predictors of duodenal ulcer healing and relapse". Gastroenterology. 81 (6): 1061–1967. doi:10.1016/S0016-5085(81)80012-1. PMID 7026344.
22. *Spechler S.J.* (2002). Peptic ulcer and its complications // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-SydneyTokyo, 2002. - Vol. 1. - P. 747-81.
23. *Steinberg K.P.* (2002). Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. // Critical Care Medicine. - 30 (6 Suppl): S362–4. doi:10.1097/00003246-200206001-00005. PMID 12072662.)
24. *Wang H., Naghavi M., Allen Ch. e.a.* (2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". Lancet. 388 (10053): 1459–1544. doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1. PMC 5388903. PMID 27733281.
25. *Warren J.R., Marshall B.* (1983). "Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis". Lancet. 1 (8336): 1273–5. doi:10.1016/S0140-6736(83)92719-8. PMID 6134060; *Marshall BJ, Warren JR* (1984). "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration". Lancet. 1 (8390): 1311–5. doi:10.1016/S0140-6736(84)91816-6. PMID 6145023. S2CID 10066001.
26. *Yeomans N.D.* (2011). "The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers". Journal of Gastroenterology and Hepatology. 26 Suppl 1: 35–41. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06537.x. PMID 21199512. S2CID 42592868.