

КОНТИНУУМ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ НПВП У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

МАДУМАРОВА А.А., ХАМРАБАЕВА Ф.И.

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

YURAK ISHEMIK KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA NYAQPNI UZOQ MUDDAT QO'LLASHDA OSHQOZON SHILLIQ QAVATI SHIKASTLANISHLARINING KONTINUUMI

Madumarova A.A., Xamrabayeva F.I.

Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi, Toshkent, O'zbekiston

Ushbu tadqiqot ishemik yurak kasalligi (IYuK) bo'lgan bemorlarda nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlarni (NYaQP) qabul qilish davomiyligi bilan gastropatiya og'irligi o'rtasidagi bog'liqlikni baholashga bag'ishlangan. Tadqiqotga jami 200 nafar bemor kiritildi: 81 nafari *Helicobacter pylori* musbat gastropatiyaga ega (I-guruh), 104 nafari *H. pylori* manfiy gastropatiyaga ega (II-guruh) hamda 15 nafar deyarli sog'lom shaxslar (nazorat guruhi). Barcha bemorlarga klinik tekshiruv, oshqozon shilliq qavatidan nishonli biopsiya bilan fibroyesofagogastroduodenoskopiya hamda morfologik tadqiqot o'tkazildi. Endoskopik shikastlanishlarning xarakteri va lokalizatsiyasi, oshqozon shilliq qavatidagi morfologik o'zgarishlar hamda NYaQP qabul qilish davomiyligi tahlil qilindi. Aniqlanishicha, yuqori ovqat hazm qilish yo'llari shilliq qavatining eroziya va yara bilan kechuvchi shikastlanishlari *H. pylori* bilan assotsiatsiyalangan gastropatiyasi bo'lgan bemorlarda ishonchli darajada ko'proq uchragan. NYaQP qabul qilish davomiyligi oshgani sari gastropatiyalar uchrash chastotasi ham ortib borgan. Oshqozon shilliq qavatining oldindan o'smaga xos o'zgarishlari tekshirilgan bemorlarning 30,5% ida aniqlangan. NYaQPni uzoq muddat qabul qilish og'ir gastropatiyalar rivojlanishi uchun muhim xavf omili bo'lib, *H. pylori* infeksiyasining mavjudligi kasallikning klinik-endoskopik va morfologik kechishini yanada og'irlashtiradi.

Kalit so'zlar: NYaQP-gastropatiya, *Helicobacter pylori*, yurak ishemik kasalligi, eroziyalar, yara kasalligi.

SUMMARY

CONTINUUM OF GASTRIC MUCOSAL INJURY DURING LONG-TERM NSAID USE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Madumarova A.A., Khamrabayeva F.I.

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

The present study aimed to assess the association between gastropathy severity and the duration of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in patients with ischemic heart disease (IHD). A total of 200 patients were enrolled: 81 patients with *Helicobacter pylori*-positive gastropathy (Group I), 104 patients with *H. pylori*-negative gastropathy (Group II), and 15 apparently healthy individuals (control group). All patients underwent clinical examination, fibroesophagogastroduodenoscopy with targeted gastric mucosal biopsy, and morphological assessment. The characteristics and localization of endoscopic lesions, morphological changes of the gastric mucosa, and the duration of NSAID therapy were analyzed. It was found that erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal mucosa were significantly more frequent in patients with *H. pylori*-associated gastropathy. The incidence of gastropathy increased with longer duration of NSAID use. Precancerous changes of the gastric mucosa were detected in 30,5% of the examined patients. Long-term NSAID use represents a significant risk factor for severe gastropathy, while the presence of *H. pylori* infection aggravates the clinical, endoscopic, and morphological course of the disease.

Keywords: NSAID-induced gastropathy, *Helicobacter pylori*, ischemic heart disease, erosions, peptic ulcer disease.

РЕЗЮМЕ

КОНТИНУУМ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ НПВП У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Мадумарова А.А., Хамрабаева Ф.И.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Настоящее исследование посвящено оценке связи тяжести гастропатии с длительностью приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с ишемиче-

ской болезнью сердца (ИБС). В исследование включено 200 пациентов: 81 – с *Helicobacter pylori* положительной гастропатией (I группа), 104 – с *H. pylori* отрицательной гастропатией (II группа) и 15 практически здоровых лиц (контроль). Всем пациентам проводили клиническое обследование, фиброэзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка и морфологическое исследование. Анализировали характер и локализацию эндоскопических поражений, морфологические изменения слизистой оболочки желудка и длительность приёма НПВП. Установлено, что эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ достоверно чаще выявлялись у пациентов с *H. pylori* ассоциированной гастропатией. Частота гастропатий увеличивалась по мере возрастания длительности приёма НПВП. Предопухоловые изменения слизистой оболочки желудка выявлены у 30,5 % обследованных больных. Длительный приём НПВП является значимым фактором риска тяжёлых гастропатий, при этом наличие *H. pylori* инфекции утяжеляет клинкоэндоскопическое и морфологическое течение заболевания.

Ключевые слова: НПВП гастропатия, *Helicobacter pylori*, ишемическая болезнь сердца, эрозии, язвенная болезнь.

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту, широко и зачастую длительно применяются в клинической практике при лечении сердечно-сосудистых, ревматических и других хронических воспалительных заболеваний [1, 2]. Их высокая терапевтическая эффективность сочетается с выраженным ульцерогенным потенциалом, что обуславливает значительную распространённость НПВП-ассоциированных гастродуоденальных поражений. Спектр данных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки варьирует от функциональных и поверхностных воспалительных нарушений до эрозивно-язвенных дефектов и жизнеугрожающих геморрагических осложнений. Ключевым патогенетическим механизмом НПВП-индуцированных гастропатий является ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), преимущественно изофермента ЦОГ-1, что приводит к снижению синтеза простагландинов, играющих центральную роль в поддержании гастродуоденального гомеостаза. Простагландины обеспечивают адекватное кровоснабжение слизистой оболочки, стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов, поддерживают целостность эпителиального барьера и активируют процессы регенерации. Их дефицит сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки, снижением устойчивости к действию соляной кислоты и пепсина, а также угнетением репаративных процессов. Дополнительное повреждающее воздействие НПВП реализуется за счёт прямого цитотоксического эффекта на эпителиальные клетки желудка, связанного с нарушением фосфолипидного слоя и дисбалансом ионного транспорта. В условиях хронического приёма препаратов эти механизмы приводят к прогрессирующему воспалению, развитию микроэрозий, формированию язвенных дефектов и склонности к кровоточивости. Особое значение в патогенезе НПВП-гастропатий придаётся сочетанному влиянию медикаментозного фактора агрессии и инфекции *Helicobacter pylori*. Колонизация слизистой оболочки желудка данным микроорганизмом сопровождается активацией местного и системного воспалительного ответа, усилением продукции провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса и апоптоза эпителиальных клеток. *H. pylori* нарушает процессы клеточной дифференцировки и регенерации, способствует прогрессированию атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка [3, 4]. Совместное воздействие НПВП или ацетилсалициловой кислоты и *H. pylori* носит синергичный характер, приводя к более выраженному повреждению слизистой оболочки, быстрому прогрессированию морфологических изменений и повышению риска развития осложнённых форм гастропатий, включая язвенные кровотечения и перфорации. В этой связи наличие *H. pylori*-инфекции рассматривается как один из ключевых факторов неблагоприятного прогноза у пациентов, длительно принимающих НПВП, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к профилактике и лечению данной категории больных.

Материалы и методы. Исследование носило проспективный сравнительный одноцентровой характер и проводилось в два этапа. Всего обследовано 200 человек, средний возраст – $62 \pm 6,65$ года. Основную группу составили 185 пациентов с гастропатиями различной этиологии, контрольную группу – 15 практически здоровых лиц.

• наличие ишемической болезни сердца;

Критерии включения:

• длительный приём НПВП и/или ацетилсалициловой кислоты;

• наличие клинко-эндоскопических признаков гастропатии;

• информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- онкологические заболевания желудка;
- декомпенсированные заболевания печени и почек;
- острые желудочно-кишечные кровотечения;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были распределены на группы:

- I группа – *H. pylori*-позитивная гастропатия (n=81);
- II группа – *H. pylori*-негативная гастропатия (n=104).

Всем пациентам выполнялись:

- сбор анамнеза (включая длительность приёма НПВП/АСК);
- фиброзофагогастродуоденоскопия;
- прицельная биопсия слизистой оболочки желудка;
- морфологическое исследование с оценкой активности воспаления, атрофии, метаплазии и дисплазии.

• диагностика *Helicobacter pylori* проводилась с использованием быстрого уреазного теста и морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

Длительность приёма НПВП оценивали по категориям: <1 года, 1–5 лет, 6–10 лет, 10–20 лет, >20 лет.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики с расчётом средних величин (M), стандартного отклонения (SD) и стандартной ошибки средней (m). Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Оценка клинической характеристики обследованных пациентов и анализ факторов риска имеют принципиальное значение для понимания особенностей течения заболевания, а также для интерпретации полученных клинико-лабораторных и морфологических результатов. Известно, что выраженность и прогрессирование гастродуоденальных поражений во многом определяются не только медикаментозным воздействием и наличием *Helicobacter pylori*, но и совокупностью модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, среди которых особое место занимают вредные привычки. К числу наиболее значимых поведенческих факторов относятся курение, употребление алкогольных напитков и нерегулярный режим питания, которые способны усиливать агрессивное воздействие желудочного содержимого, нарушать микроциркуляцию слизистой оболочки и снижать её репаративный потенциал. В условиях длительного приёма нестероидных противовоспалительных препаратов данные факторы могут потенцировать повреждающее действие лекарственных средств, способствуя более тяжёлому и осложнённому течению гастропатий. В этой связи на первом этапе исследования была проведена оценка распространённости вредных привычек у обследованных пациентов, что позволило охарактеризовать исследуемую выборку с клинических позиций и выявить возможные дополнительные факторы риска повреждения слизистой оболочки желудка. Результаты анализа представлены в (табл. 1).

Клиническая характеристика и факторы риска

Таблица 1

Частота вредных привычек у пациентов

Фактор	Категория	I группа (n=81)	II группа (n=104)	p
Курение	Курят	58 (71,6 %)	36 (34,6 %)	<0,05
	Не курят	23 (28,4 %)	68 (65,4 %)	<0,05
Алкоголь	Употребляют	50 (61,7 %)	52 (50,0 %)	>0,05
	Не употребляют	31 (38,3 %)	52 (50,0 %)	>0,05
Кофе, крепкий чай	Употребляют	66 (81,4 %)	90 (86,5 %)	>0,05
	Не употребляют	15 (18,6 %)	14 (13,5 %)	>0,05

Статистически значимые различия между группами выявлены только по частоте курения ($p < 0,05$).

Анализ частоты вредных привычек показал выраженные межгрупповые различия. Курение значительно чаще выявлялось у пациентов I группы (*Helicobacter pylori*-позитивная гастропатия) – 71,6 % против 34,6 % во II группе ($p < 0,05$), что указывает на его возможную роль как дополнительного фактора агрессии, усиливающего повреждение слизистой оболочки желудка при НПВП-терапии.

Употребление алкоголя также чаще отмечалось в I группе (61,7 % против 50,0 %) однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), что может способствовать нарушению защитных механизмов слизистой оболочки желудка и утяжелению гастропатий. Частота употребления кофе и крепкого чая была высокой в обеих группах (81,4 % и 86,5 % соответственно) и существенных различий между группами не выявлено. В целом полученные данные подтверждают мультифакторный характер гастропатий у пациентов с ишемической болезнью сердца, при котором вредные привычки потенцируют повреждающее действие НПВП, особенно на фоне *H. pylori* инфекции.

Эндоскопические изменения слизистой оболочки

Актуальность эндоскопической оценки слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в рамках данного исследования обусловлена необходимостью объективной верификации медикаментозно-индуцированных повреждений, которые при длительном приёме нестероидных противовоспалительных препаратов и ацетилсалициловой кислоты нередко протекают субклинически и не коррелируют с выраженностью клинических симптомов. Анализ эндоскопически выявляемых изменений, включая их локализацию и частоту, позволяет рассматривать их как интегральный показатель тяжести и распространённости гастродуоденальных поражений, отражающий совокупное влияние лекарственного фактора агрессии и сопутствующих патогенетических механизмов, в том числе инфекции *Helicobacter pylori*. Результаты эндоскопической оценки двух групп (I, II) представлены в (табл. 2).

Таблица 2

Локализация и частота повреждений СО верхних отделов ЖКТ

Характер повреждения	I группа (n=81)	II группа (n=104)
Геморрагии (всего)	18 (22,2 %)	11 (10,6 %)
Эрозии (всего)	38 (46,9 %)	28 (26,9 %)
Язвенные дефекты (всего)	24 (29,6 %)	12 (11,5 %)

Анализ характера повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ показал, что у пациентов I группы (*Helicobacter pylori*-позитивная гастропатия) геморрагические, эрозивные и язвенные поражения выявлялись достоверно чаще по сравнению со II группой. Так, частота геморрагий составила 22,2 % против 10,6 %, эрозий – 46,9 % против 26,9 %, язвенных дефектов – 29,6 % против 11,5 % соответственно ($p < 0,05$). Выявленные различия могут быть обусловлены длительным приёмом НПВП у пациентов с ишемической болезнью сердца, для которых характерна хроническая антиагрегантная и противовоспалительная терапия. Продолжительное ингибирование синтеза простагландинов приводит к снижению резистентности слизистой оболочки желудка, что в сочетании с *H. pylori* инфекцией способствует формированию более тяжёлых форм гастропатий. Наиболее частой локализацией повреждений являлся антральный отдел желудка, что может быть связано с особенностями регионарного кровоснабжения, высокой кислотной нагрузкой и повышенной чувствительностью данной зоны к ulcerогенному действию НПВП, особенно на фоне ишемических нарушений микроциркуляции, характерных для пациентов с ИБС.

Эндоскопические признаки хеликобактериозных гастропатий

Таблица 3

Эндоскопические признаки *H. pylori*ассоциированных гастропатий (n=81)

№	Признак	Абс.	%
1.	Хронический поверхностный гастрит	38	46,9
2.	Дуоденогастральный рефлюкс	18	22,2
3.	Острые эрозии желудка	14	17,2
4.	Острые язвы желудка	12	14,8
5.	Острые эрозии ДПК	9	11,1
6.	Острые язвы ДПК	5	6,1

Длительность приёма НПВП и структура патологии

Длительность приёма нестероидных противовоспалительных препаратов рассматривается как один из ключевых факторов, определяющих характер и выраженность патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, поскольку кумулятивное воздействие НПВП приводит к прогрессирующему истощению защитных механизмов, нарушению процессов репарации и нарастанию воспалительно-деструктивных изменений. Анализ структуры гастроэнтерологической патологии в зависимости от продолжительности медикаментозного воздействия позволяет выявить закономерности формирования различных клинико-морфологических форм поражений, а также оценить риск перехода функциональных и поверхностных изменений в эрозивно-язвенные и осложнённые формы. Результаты данного анализа представлены в (табл. 4).

Таблица 4

Заболевания ЖКТ в зависимости от длительности приёма НПВП

Длительность	Язвенная болезнь	Хронический гастрит	Хронический холецистит	Хронический панкреатит
< 1 года	–	3 (1,5 %)	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)
1–5 лет	5 (2,5 %)	22 (11,0 %)	6 (3,0 %)	4 (2,0 %)
6–10 лет	4 (2,0 %)	21 (10,5 %)	10 (5,0 %)	7 (3,5 %)
10–20 лет	3 (1,5 %)	13 (6,5 %)	5 (2,5 %)	12 (6,0 %)
>20 лет	2 (1,0 %)	10 (5,0 %)	3 (1,5 %)	5 (2,5 %)
Всего	14 (7,0 %)	69 (34,5 %)	27 (13,5 %)	29 (14,5 %)

Морфологические и предопухолевые изменения

Изучение морфологического состояния слизистой оболочки желудка в рамках настоящего исследования обусловлено необходимостью выявления глубинных структурных изменений, формирующихся при длительном воздействии нестероидных противовоспалительных препаратов и хронического воспаления. Именно морфологический уровень отражает степень нарушения процессов клеточного обновления, дифференцировки и репарации эпителия, которые не всегда коррелируют с клинической картиной и эндоскопическими находками. Особую актуальность морфологическое исследование приобретает в связи с высокой распространённостью атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка, рассматриваемых как ключевые этапы предопухоловой трансформации, особенно при сочетанном воздействии медикаментозного фактора агрессии и инфекции *Helicobacter pylori*. Данные анализа частоты отражены в рис. 1.

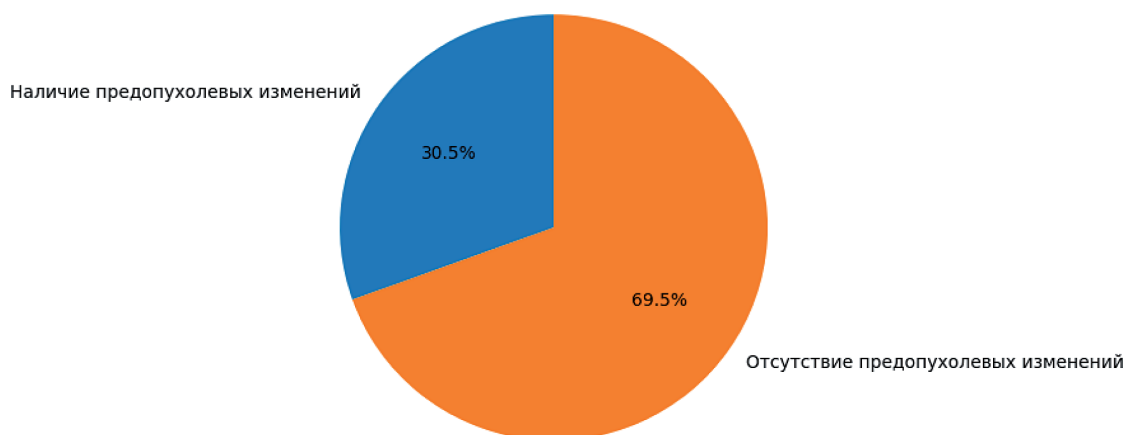


Рис. 1. Частота предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка у обследованных пациентов, %

Морфологический анализ слизистой оболочки желудка выявил наличие предопухолевых изменений у 61 (30,5 %) пациента указывает на высокую частоту структурной перестройки слизистой оболочки в условиях длительного медикаментозного воздействия и хронического воспаления. Наиболее неблагоприятным морфологическим вариантом являлась мультифокальная атрофия антрального отдела желудка, которая в ряде случаев сочеталась с кишечной метаплазией и очагами

эпителиальной дисплазии, отражая прогрессирование патологического процесса по каскаду Correa. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении процессов клеточного обновления и дифференцировки эпителия, а также о формировании морфологического субстрата повышенного онкологического риска, особенно у пациентов с сочетанным воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов и инфекции *Helicobacter pylori*.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Работа выполнена в одном центре, объём контрольной группы был относительно небольшим, а длительное динамическое наблюдение за пациентами не проводилось. Кроме того, не оценивались отдалённые результаты гастропротективной терапии и динамика морфологических изменений слизистой оболочки желудка после коррекции *Helicobacter pylori*-инфекции.

Обсуждение

Анализ эндоскопических признаков *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастропатий показал преобладание хронического поверхностного гастрита (46,9 %), а также высокую частоту эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, что отражает активность воспалительного процесса и выраженность повреждения слизистой оболочки. Выявление дуоденогастрального рефлюкса у 22,2 % пациентов дополнительно указывает на нарушение моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны, усугубляющее повреждающее действие кислоты и желчных кислот. Структурный анализ патологии ЖКТ в зависимости от длительности приёма НПВП продемонстрировал чёткую тенденцию к нарастанию частоты хронических воспалительных и деструктивных заболеваний по мере увеличения продолжительности терапии. У пациентов с ИБС, вынужденных к длительному и зачастую пожизненному приёму НПВП и антиагрегантов, данная зависимость отражает кумулятивный ulcerогенный эффект препаратов на фоне сниженной гастромукозной защиты. Морфологические данные подтверждают прогрессирующий характер поражения слизистой оболочки желудка: предопухолевые изменения выявлены у 30,5 % обследованных больных, при этом наиболее неблагоприятным вариантом являлась мультифокальная атрофия антрального отдела, сочетающаяся с кишечной метаплазией и дисплазией эпителия. Указанные изменения могут рассматриваться как результат длительного сочетанного воздействия медикаментозного фактора (НПВП), *H. pylori* инфекции и ишемических нарушений микроциркуляции, характерных для пациентов с ишемической болезнью сердца.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительный приём НПВП ассоциирован с прогрессирующим повреждением слизистой оболочки желудка. Наличие *H. pylori* усиливает воспалительную реакцию, способствует развитию атрофии и предопухолевых изменений. Выраженное несоответствие между клиническими симптомами и эндоскопической картиной подчёркивает необходимость активного эндоскопического мониторинга пациентов группы риска. Исходя из проведенного исследования, сформулированы следующие выводы:

1. Длительность приёма НПВП прямо коррелирует с частотой и тяжестью гастропатий.
2. *H. pylori* инфекция утяжеляет течение НПВП индуцированных гастропатий.
3. Предопухолевые изменения слизистой оболочки желудка выявлены у 30,5 % обследованных пациентов.
4. Пациенты с ИБС, длительно принимающие НПВП, нуждаются в гастропротективной терапии и динамическом эндоскопическом контроле. Ограничения исследования необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов, что определяет необходимость дальнейших многоцентровых исследований с длительным периодом наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht VI/Florence Consensus Report. 2021. *Gut*. 2022. Vol. 71(11). P. 1724–1762.
2. Bordin D.S., Gutsulyak A.V., Maev I.V. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria and Clinical Considerations. *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13(13). P. 2220.

-
3. Teutsch B., et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs–induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021. Vol. 14. P. 1–15.
 4. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines: *Helicobacter pylori*. WGO; 2021.
 5. Andrawes M., et al. Proton Pump Inhibitors–An Evidence-Based Review. *Medicina (Kaunas).* 2025. Vol. 61(9). P. 1569.
 6. Kak M., et al. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: current evidence and future perspectives. *Front Pharmacol.* 2025. 16:11907339.
 7. Kei M., et al. Comprehensive analysis of gastrointestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025. Vol. 18(8). P. 1204.
 8. Lanas A., Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2022. Vol. 400(10360). P. 144–158.
 9. Sung JJY., et al. Systematic review with meta-analysis: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020. Vol. 52(2). P. 250–259.
 10. Chey W.D., et al. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2022. Vol. 117(4). P. 559–589.
 11. Sugano K., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2021. Vol. 70(3). P. 1–17.
 12. Moayyedi P., et al. Proton pump inhibitors and risk of adverse events: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023. Vol. 72(6). P. 1–10.
 13. Scarpignato C., et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases. *BMC Med.* 2021. Vol. 19. P. 179.
 14. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease.
 15. Ford A.C., et al. Efficacy of strategies for preventing NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity: network meta-analysis. *BMJ.* 2020. Vol. 370:m2940.