

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЖЕЛУДОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ И *HELICOBACTER PYLORI* В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С УЧЕТОМ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

МАРШАЛКО О.В., КОНОРЕВ М.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Определена частота встречаемости желудочной метаплазии (ЖМ) и *Helicobacter pylori* (Hр) в дуоденальной слизистой оболочке у лиц с язвой луковицы ДПК (не осложненное и осложненное течение) и их влияние на течение дуоденальной язвы. Проведено рандомизированное, слепое исследование 255 пациентов (средний возраст $44,4 \pm 13,1$ года, м/ж - 184/71). Сформировано 4 группы: дуоденит (1 группа; n=72), эрозии ДПК (2 группа; n=33), язва ДПК не осложненное (3 группа; n=70) и осложненное (4 группа; n=80) течение. Всем больным сделана ФЭГДС с прицельной биопсией тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Диагностика Hр осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе), ПЦР с обнаружением *ureC* гена ДНК Hр (Литех, Россия) и быстрым уреазным тестом (Rohm Pharma, Германия). Участки ЖМ ДПК выявлялись окраской ШИК - альциановым синим. У пациентов с дуоденитом (1 группа), ЖМ и Hр в луковице ДПК и Hр в желудке обнаружены соответственно у 9 (12,5%), 6 (8,3%) и 42 (58,3%) человек, с эрозиями ДПК (2 группа) - у 24 (72,7%), 15 (45,4%) и 29 (87,9%), с язвой ДПК (3 группа) - у 41 (58,6%), 22 (31,4%) и 68 (97,1%), с осложненным течением язвы ДПК (4 группа) - у 7 (8,7%), 6 (7,5%) и 70 (87,5%) человек. На развитие осложнений язвы ДПК оказывает большое и значимое ($P < 0,001$; дисперсионный анализ) влияние отсутствие ЖМ в ДПК (33,7%) и наличие деформации луковицы ДПК (42,4%). Таким образом, наибольшая частота встречаемости ЖМ и Hр в ДПК диагностирована у лиц, имеющих эрозии и не осложненные язвы ДПК, наименьшая - у пациентов с дуоденитом и осложненными язвами ДПК. На развитие осложнений язвы ДПК оказывает большое и значимое влияние отсутствие ЖМ в слизистой оболочке ДПК и наличие деформации луковицы ДПК.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, желудочная метаплазия, *H.pylori*.

Abstract. Frequency of occurrence gastric metaplasia (GM) and *Helicobacter pylori* (Hр) in duodenal mucous at persons with duodenal ulcer (not complicated and complicated) and their influence on duodenal ulcer is determined. Randomly blind selected 255 patients (the mean age was 44.4 ± 13.1 years, and male/female - 184/71) were examined. Four groups are generated: duodenitis (1 group; n=72), duodenal erosion (2 group; n=33), not complicated (3 group; n=70) and complicated (4 group; n=80) duodenal ulcer. Endoscopy with gastric and duodenal biopsy was performed. Diagnostics Hр was carried out by a morphological method (painting on Giemsa),

PCR with detection *ureC* gene DNA Hp (Lytech, Russia) and rapid urease test (Rohm Pharma, Germany). Gastric metaplasia in duodenal mucous was stained with alcian blue periodic acid Schiff. At patients with duodenitis (1 group), GM and Hp in duodenal bulb and Hp in a stomach are found out accordingly at 9 (12.5%), 6 (8.3%) and 42 (58.3%) persons, with duodenal erosion (2 group) - at 24 (72.7%), 15 (45.4%) and 29 (87.9%), with duodenal ulcer (3 group) - at 41 (58.6%), 22 (31.4%) and 68 (97.1%), with the complicated duodenal ulcer (4 group) - at 7 (8.7%), 6 (7.5%) and 70 (87.5%) persons. On development of complications of duodenal ulcer renders big and significant influence ($P < 0,001$; the dispersive analysis) absence GM in duodenal bulb (33.7%) and presence of duodenal bulb deformation (42.4%). Thus, the greatest frequency of occurrence GM and Hp in duodenal bulb is diagnosed for the persons having duodenal erosion and not complicated ulcers, the least - at patients with duodenitis and the complicated duodenal ulcers. On development of complications of duodenal ulcer renders the big and significant influence absence GM in duodenal bulb and presence of duodenal bulb deformation.

Key words: duodenum, gastric metaplasia, and *H.pylori*.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210602, г.Витебск, пр-кт Фрунзе, 27, тел. 22-40-83, Витебский медицинский университет, кафедра . – Маршалко О.В.

Введение

Пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК) связана в 80%-100% случаев с наличием *Helicobacter pylori* (Hp) в антральном отделе желудка [5]. При этом механизм развития дуоденальной язвы представляется следующим образом [5]. Инфицирование *H. pylori* слизистой оболочки желудка вызывает ее активное воспаление, с усилением моторной функции, а также гиперпродукцию HCl, с повышенным поступлением кислого желудочного содержимого в ДПК. При этом выделение бикарбонатов поджелудочной железой оказывается недостаточной для нейтрализации всей кислоты. Возникают длительные периоды «закисления» луковицы ДПК, что приводит к повреждению дуоденальной слизистой оболочки и образованию язвенного дефекта.

С другой стороны, для объяснения патогенеза дуоденальной язвы, в 1988 году Goodwin С. [15] сформулировал концепцию протекающей крыши ("leaking roof" concept). Он предложил следующий «патогенетический каскад», инициируемый гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Первая ступень: активное воспаление антрального отдела желудка под влиянием Hp приводит к усилению моторной функции желудка и сбросу кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Длительное «закисление» луковицы ДПК приводит к атрофии слизистой оболочки с появлением в ней островков желудочной метаплазии (ЖМ) в результате адаптации дуоденальной слизистой к кислоте желудочному содержимому, поступающему в тонкую кишку. Вторая

ступень: нарушение механизма отрицательной обратной связи, ведущее к гипергастринемии и гиперсекреции HCl. Гиперпродукция HCl связывается с уреазной активностью Hp. Уреаза расщепляет мочевины с образованием аммиака, аммиак стимулирует G-клетки, продуцирующие гастрин, который в свою очередь приводит к гиперсекреции HCl. Третья ступень: колонизация Hp метаплазированного эпителия в луковице ДПК, развитие дуоденита (бульбита), разрушение защитного слоя слизи в островках желудочной метаплазии и образование язвы. Четвертая ступень: чередующиеся процессы изъязвления и репаративной регенерации. В результате этого, на фоне персистенции Hp в участках метаплазированной слизистой оболочки луковицы ДПК, формируется хроническая дуоденальная язва. Таким образом, пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки связана с наличием *Helicobacter pylori* не только в антральном отделе желудка, но и в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК. Возникает вопрос, в каком проценте случаев пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки связана с наличием *H.pylori* в метаплазированной дуоденальной слизистой оболочке? По данным проведенного нами [7] метаанализа 1201 пациента (анализ 15 из 255 литературных источников котируемых по системе MedLine и PubMed с 1991 по 2003 год; критерии отбора: уровень доказательности не ниже класса Б и морфологический подтвержденный диагноз) пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки связана с наличием *H.pylori* в метаплазированной дуоденальной слизистой оболочке в 58,5% случаев. Желудочная метаплазия встречается в луковице двенадцатиперстной кишки у пациентов с дуоденальной язвой в 65,4% случаев [3, 4, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24]. Таким образом, пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки связана с наличием *Helicobacter pylori* не только в антральном отделе желудка, но и в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК, что и послужило исходной точкой для наших дальнейших исследований.

Цель исследования заключалась в определении частоты встречаемости желудочной метаплазии и *Helicobacter pylori* в дуоденальной слизистой оболочке у лиц с язвой луковицы ДПК (не осложненное и осложненное течение) и их влияния на течение дуоденальной язвы.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное, слепое исследование по принципам доказательной медицины [9]. Диагностика инфекции Hp в желудке и ДПК проведена у 263 пациентов с синдромом диспепсии. Отбор пациентов проводился рандомизированным методом случайных чисел (равномерное распределение) из 9773 пациентов. Критерии включения: наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастрии, ближе к срединной линии, при осмотре или в анамнезе, гистологическая оценка слизистой оболочки желудка и ДПК с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита. Закончили исследование 255 пациентов. Восемь человек (3,1%) были исключены из общей группы по критериям исключения (отсутствие данных гистологического исследования слизистой оболочки желудка и/или ДПК). Полнота отслеживания составила 96,9%. Средний возраст пациентов составил $44,4 \pm 13,1$ года

(18 - 65 лет; среднее \pm SD), соотношение мужчин и женщин 184/71. По ходу рандомизированного отбора все пациенты были разделены на 4 группы согласно нозологическому принципу (МКБ-10): дуоденит (1 группа; n=72), эрозии ДПК (2 группа; n=33), язва ДПК, не осложненное течение (3 группа; n=70), язва ДПК, осложненное течение (4 группа; n=80). Окончательную диагностику осложненного течения язвы луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов 4 группы, с забором материала для гистологического исследования, проводили после резекции желудка по поводу основного заболевания в стерильных условиях из макропрепарата удаленного органа через 60-120 секунд после резекции желудка. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Всем пациентам (n=255) при эндоскопическом исследовании проведена биопсия слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка (5 биоптатов), луковицы ДПК (3 биоптата) для проведения гистологического исследования. Эндоскопическую оценку слизистой оболочки желудка и ДПК проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом сиднейской классификации [21]. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали методом Гимзы, гематоксилином и эозином по общепринятым методикам [1]. Участки желудочной метаплазии ДПК выявлялись окраской ШИК - альциановым синим (Serva) pH 1,0 и 2,5 [5]. В каждом срезе изучали не менее 10-15 полей зрения при большом увеличении.

Оценку хронического воспаления (количество лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой), активности (количество нейтрофильных гранулоцитов в собственном слое слизистой оболочки), атрофии желез проводили в соответствии с гистологическим разделом сиднейской классификации [18] в модификации Аруина Л.И. [1] по 4-х бальной шкале: нормальная слизистая оболочка - 1, слабая - 2, умеренная - 3, выраженная - 4 степень изменения слизистой оболочки. Оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите (*Helicobacter pylori*, полиморфно-ядерные лейкоциты, мононуклеарные клетки, атрофия антрального и фундального отделов, кишечная метаплазия) проводили по визуально-аналоговой шкале [2]. При гистологическом исследовании слизистой оболочки ДПК дополнительно учитывались следующие показатели: уплощение энтероцитов, укорочение ворсинок, углубление и уменьшение количества крипт, метаплазия слизистой по желудочному типу [4]. Оценку площади распространения желудочной метаплазии проводили по 5-ти бальной шкале: 1 балл – нет желудочной метаплазии, 2 балла – желудочная метаплазия занимает до 5% площади дуоденальной слизистой оболочки, 3 балла – 5-25%, 4 балла – 25-50% и 5 баллов – более 50% площади слизистой оболочки ДПК [12].

Диагностика Нр осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы), быстрым уреазным тестом (стандартный набор Jatrox-H.p.-Test, Rohm Pharma, Германия) и методом полимеразной цепной реакции (стандартный набор Хеликопол II, НПФ Литех, Россия) с определением фрагмента *ureC* гена ДНК *H.pylori*. Присутствие Нр в слизистой оболочке желудка и ДПК считалось достоверным при

положительном результате хотя бы одного из трех используемых методов диагностики данной инфекции, а отсутствие *Hp* – при отрицательном результате всех используемых вышеперечисленных методов.

При морфологическом исследовании *Helicobacter pylori* определяли согласно определителю бактерий Берджи [6]. Степень обсемененности *Hp*, согласно гистологическому разделу Сиднейской классификации [18], определяли по 4-х балльной шкале: отсутствие бактерий - 1, только немногочисленные бактерии фокально – 2, умеренное количество бактерий в нескольких областях – 3, избытие бактерий в большинстве областей – 4.

Оценку уреазной активности в биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проводили по 3-х балльной шкале. Если покраснение среды происходило в течение 30 минут, то реакция оценивалась как резкоположительная (3 балла), после 30 минут – считалась слабоположительной (2 балла), а после 24 часов – отрицательной (1 балл).

Для определения ДНК *H.pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка и ДПК использовали праймеры (прямой: 5'-TCACCCCATGTTTGTGATGCG-3', обратный: 5'-GCACGATCCTTAAACTCTGTAААТТ-3'), специфичные для фрагмента *ureC* гена ДНК *Helicobacter pylori*. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-красных полос при облучении УФ-излучением с длиной волны 310 нм. В отрицательных контролях полоса размером 492 н.п. отсутствовала. В положительных контролях выявлялась полоса размером 492 н.п. характерная для фрагмента *ureC* гена ДНК *H.pylori*. Отсутствие полосы строго на уровне соответствующего контроля свидетельствовало об отсутствии *H.pylori* в пробе. Наличие полосы, соответствующей по электрофоретической подвижности положительному контролю, указывало на наличие данного возбудителя в клинической пробе. Результаты документировали фотографированием геля при облучении УФ-излучением.

Возраст пациентов и длительность заболевания (в годах) были представлены как среднее±стандартное отклонение (SD). Р уровни < 0,05 считались достоверными. Для оценки размера выборки и различий в группах были использованы тесты расхождения между двумя размерами (Difference tests). Были изучены корреляционные взаимосвязи, а также проведен дисперсионный анализ с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с хроническим дуоденитом (1 группа), желудочная метаплазия и *H.pylori* в луковице ДПК и *H.pylori* в желудке обнаружены соответственно у 9 (12,5%), 6 (8,3%) и 42 (58,3%) человек, с наличием эрозий в ДПК (2 группа) - у 24 (72,7%), 15 (45,4%) и 29 (87,9%), с язвенным дефектом слизистой оболочки и/или рубцом в луковице ДПК (3 группа) - у 41 (58,6%), 22 (31,4%) и 68 (97,1%), с осложненным течением язвы ДПК (кровотечение, перфорация, пенетрация, дуоденальный стеноз; 4 группа) – у 7 (8,7%), 6 (7,5%) и 70 (87,5%) человек. Результаты диагностики желудочная метаплазия и *H.pylori* в слизистой оболочке ДПК, *H.pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов четырех групп приведены в Таблице.

Наличие желудочной метаплазии (ЖМ) и *H.pylori* (Нр) в слизистой оболочке луковицы двенадцатиперстной кишки и *H.pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов с различной дуоденальной патологией

ДПК, желудок (n=255)	Дуоденит (n=72)	Эрозии ДПК (n=33)	Язва ДПК (n=70)	Язва ДПК, осложненная (n=80)
ДПК: ЖМ n(%)	9 (12,5)	24 (72,7)	41 (58,6)	7 (8,7)
ДПК: Нр n(%)	6 (8,3)	15 (45,4)	22 (31,4)	6 (7,5)
Желудок: Нр n(%)	42 (58,3)	29 (87,9)	68 (97,1)	70 (87,5)

В группе пациентов с эрозивно-язвенным процессом в слизистой оболочке луковицы ДПК (2, 3 и 4 группы; n=183) установлена корреляционная зависимость средней силы между развитием осложнений язвы ДПК и выраженностью деформации луковицы ДПК ($r=0,45$; $P<0,05$), стадией атрофии дуоденальной слизистой оболочки ($r=-0,42$; $P<0,05$) и степенью обсемененности *H.pylori* участков желудочной метаплазии в ДПК ($r=-0,5$; $P<0,05$). Выявлена обратная, сильная корреляционная зависимость между развитием осложнений язвы ДПК и распространенностью желудочной метаплазии в дуоденальной слизистой оболочке ($r=0,7$; $P<0,05$). Также установлена корреляционная зависимость между выраженностью деформации луковицы ДПК и полом ($r=0,27$; $P<0,05$), распространенностью желудочной метаплазии в дуоденальной слизистой оболочке ($r=-0,46$; $P<0,05$), степенью обсемененности *H.pylori* в участках желудочной метаплазии ДПК ($r=-0,43$; $P<0,05$).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, среди контролируемых факторов большую и значимую ($P<0,001$) степень влияния на развитие осложнений язвы ДПК имеет наличие деформации луковицы ДПК (42,4%) и отсутствие желудочной метаплазии в дуоденальной слизистой оболочке (33,7%), несколько меньшую – не выраженная атрофия дуоденальной слизистой оболочки (22,4%). Влияние на развитие осложнений язвы ДПК степени обсемененности *H.pylori* участков желудочной метаплазии дуоденальной слизистой оболочки оказалось очень малым (0,4%) и незначимым ($P=0,8$). Влияние взаимодействия вышеперечисленных факторов на развитие осложнений язвы ДПК, по данным многофакторного дисперсионного анализа, оказалось значимым ($P<0,001$) только между деформацией и желудочной метаплазией луковицы ДПК, хотя и маловыраженным (13,1%).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, среди контролируемых факторов большую (36,8%) и значимую ($P<0,001$) степень влияния на выраженность деформации луковицы ДПК имеет наличие двух и более различных осложнений язвы ДПК. Влияние на выраженность деформации луковицы ДПК пола (0,15%), желудочной метаплазии (1,0%) и степени обсемененности Нр (1,3%) участков желудочной метаплазии дуоденальной слизистой оболочки

оказалось очень малым и незначимым ($P=0,5$).

Таким образом, наибольшая частота встречаемости желудочной метаплазии и Нр в ДПК диагностирована у лиц, имеющих эрозии и не осложненные язвы луковицы ДПК, а наименьшая – у пациентов с хроническим дуоденитом (контрольная группа) и осложненным течением язвы луковицы ДПК. При этом отмечалась высокая частота встречаемости *H.pylori* в слизистой оболочке желудка у лиц, имеющих эрозии, не осложненные и осложненные язвы луковицы ДПК. По данным дисперсионного анализа, на развитие осложнений язвы ДПК оказывает большое и значимое ($P<0,001$) влияние два независимых фактора: отсутствие желудочной метаплазии в дуоденальной слизистой оболочке (33,7%) и наличие деформации луковицы ДПК (42,4%). В свою очередь, на прогрессирование деформации луковицы ДПК оказывает большое (36,8%) и значимое ($P<0,001$) влияние наличие двух и более различных осложнений язвы ДПК.

Выводы

1. Наибольшая частота встречаемости желудочной метаплазии (58,6%-72,7%) и *H.pylori* (31,4%-45,4%) в ДПК диагностирована у лиц, имеющих эрозии и не осложненные язвы луковицы ДПК.

2. Наименьшая частота встречаемости желудочной метаплазии (8,7%-12,5%) и *H.pylori* (7,5%-8,3%) в ДПК диагностирована у пациентов с хроническим дуоденитом (контрольная группа) и осложненным течением язвы луковицы ДПК (пенетрация, перфорация, кровотечение, дуоденальный стеноз).

3. Установлена высокая частота встречаемости *H.pylori* в слизистой оболочке желудка у лиц, имеющих эрозии (87,9%), не осложненные (97,1%) и осложненные (87,5%) язвы луковицы ДПК.

4. По данным дисперсионного анализа, на развитие осложнений язвы ДПК оказывает большое и значимое ($P<0,001$) влияние два независимых фактора: отсутствие желудочной метаплазии в дуоденальной слизистой оболочке (33,7%) и наличие деформации луковицы ДПК (42,4%). На прогрессирование деформации луковицы ДПК оказывает большое (36,8%) и значимое ($P<0,001$) влияние наличие двух и более различных осложнений язвы ДПК.

Литература

1. Аруин, Л.И. Хронический гастрит / Л.И. Аруин, П.Я. Григорьев, В.А. Исаков [и др.]. – Амстердам, 1993. – 362 с.

2. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.

3. Особенности местной иммунной реакции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с дуоденальной язвой и хеликобактериозом / Р.Р. Газизова, М.А. Виноградова, А.В. Новикова [и др.] // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H.pylori*. – Уфа, 1999. – С. 11.

4. Конорев, М.Р. Геликобактерный дуоденит / М.Р. Конорев. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 108 с.

5. Конорев, М.Р. Хронический дуоденит / М.Р. Конорев, А.М. Литвяков, Ю.В. Крылов.– Мн: ООО «ДокторДизайн», 2003. – 112 с.

6. Определитель бактерий Берджи / Н. Криг, П. Снит, Дж. Стейли; под ред. Дж. Хоулта; пер. с англ. – М.: Мир, 1997.

7. Маршалко, О.В. Персистенция *Helicobacter pylori* в метаплазированной слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у пациентов с дуоденальной язвой / О.В. Маршалко, М.Р. Конорев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 7. – С. 12-13.

8. Минушкин, О.Н. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, выявленная впервые / О.Н. Минушкин, Н.Ю. Васильева, Л.В. Кудрявцева // Тер. арх. – 1998. – Т.70, №1. – С. 41- 46.

9. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ.. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

10. Is gastric metaplasia essential for duodenal ulcer? / D.N. Amarapurkar, S.S. Parikh, S.R. Prabhu [et al.] // J.Clin.Gastroenterol. – 1993. – Vol.17, №3. – P. 204-206.

11. Histologic findings and *Helicobacter pylori* in duodenal biopsies / M. Caselli, M. Gaudio, C.M. Chiamenti [et al.] // J.Clin.Gastroenterol. – 1998. – Vol.26, №1. – P. 74-80.

12. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining / C. Chang, S. Pan, Gi Lien [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001.–Vol.16, №7. – P. 729-739.

13. El-Zimaity, H.M.T. *H. pylori* and gastric metaplasia in the duodenum / H.M.T. El-Zimaity, T. Akamatsu, D.Y. Graham // Int. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol.45, Suppl.111. – P. A76.

14. Gisbert, J.P.*Helicobacter pylori* infection, gastric metaplasia in the duodenum and the relationship with ulcer recurrence / J.P.Gisbert, M. Blanco, A.I. Cruzado [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol.12, №12. – P. 1295-1298.

15. Goodwin, C.D. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and «Leaking roof» concept / C.D. Goodwin // Lancet. – 1988. – Vol.2, №8626/8627. – P. 1467-1469.

16. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers / A. Hamlet, A.C. Thoreson, O. Nilsson [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol.116, №2. – P. 259-268.

17. Madsen, J.E. *Helicobacter*-associated duodenitis and gastric metaplasia in duodenal ulcer patients / J.E. Madsen, K.Vetvik, S. Aase // APMIS. –1991. – Vol.11, №99. – P. 997-1000.

18. Price, A.B. The Sydney system: histological division / A.B. Price // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol.6, №3. – P. 209-222.

19. Gastric metaplasia, acid secretion and duodenal *Helicobacter pylori* colonization in duodenal ulcer patients / I. Racz, A. Szabo, Gy. Pecsí [et al.] // Abstracts of XIth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. – Budapest, 1998. – P. 07/210.

20. Testino, G. Duodenal gastric metaplasia, gastric anatomic-functional corre-

lations (parietal cell mass and hydrochloric acid secretion) and *Helicobacter pylori*. Any differences between chronic autonomous non-specific duodenitis ("non active") and duodenal ulcer? / G. Testino, M. Cornaggia, R. Cheli // Panminerva. Med. – 1997. – Vol.39, №4. – P. 280-283.

21. Tytgat, G.N.T. The Sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis / G.N.T. Tytgat // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol.6, №3. – P. 223-234.

22. Urakami, Y. Long-term follow-up of gastric metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori* / Y. Urakami, T. Sano // J.Med.Invest. – 2003. – Vol.50, №1-2. – P. 48-54.

23. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on duodenal gastric metaplasia / A. Uygun, A. Kadayifci, M. Demiriz [et al.] // J. Int. Med. Res. – 1999. – Vol.27, №4. – P. 59-66.

24. *Helicobacter pylori* infection and gastric metaplasia in the duodenum in China / H. Yang, M.F. Dixon, J. Zuo [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 1995. – Vol.20, №2. P. 110-112.