

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАТЕРИАЛА АЛЛОПЛАНТ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Арефьев К.А., Нигматуллин Р.Т.

ГУ Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ

Реферат.

В настоящее время хронический атрофический гастрит (ХАГ) – одно из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Показатель распространенности заболевания среди населения различных индустриальных стран составляет примерно 500 на 1000. Исходом ХАГ является развитие рака желудка, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Данное заболевание является фактором риска гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде. До настоящего времени рациональной лечебной тактики и эффективного воздействия на ХАГ не разработано.

Разработанный нами способ эндоскопического введения биоматериала Аллоплант под слизистую оболочку антрального отдела желудка с недельным курсом эрадикационной терапии является эффективным и надежным методом лечения хронического атрофического гастрита.

Эндоскопическое введение биоматериала Аллоплант под слизистую оболочку антрального отдела желудка применяется при лечении ХАГ в случае неэффективности традиционной медикаментозной терапии, а также как профилактика гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, регенерация, профилактика гастродуоденальных кровотечений, биоматериал Аллоплант, эндоскопическое лечение.

Несмотря на появление современных высокоэффективных препаратов, усовершенствование диагностической аппаратуры, частота встречаемости хронического гастрита остается очень высокой. В настоящее время хронический гастрит одно из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта [16, 21]. Из большинства его форм, интерес представляет хронический атрофический гастрит (ХАГ). Показатель распространенности заболевания среди населения различных индустриальных стран составляет примерно 500 на 1000, достигая максимума в старческом возрасте. У лиц трудоспособного возраста ХАГ встречается от 30% до 90%, что в десятки раз превышает показатели обращаемости пациентов к врачу [6, 17].

Исходом ХАГ является развитие рака желудка, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 18 19]. Данное заболевание так же является фактором риска гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде. Рядом авторов было установлено, что гастродуоденальные изъязвления были обнаружены у 0,5-15% больных, перенесших различные хирургические вмешательства на сердце и крупных сосудах [5, 20]. При анализе 658 операций с имплантацией искусственного клапана сердца, желудочно-кишечные кровотечения явились причиной смерти 6,3% случаев [4]. До настоящего времени рациональной лечебной тактики и эффективного воздействия на ХАГ не разработано.

Рядом авторов было показано, что при условии местного эндоскопического введения биостимуляторов оксиферрискорбона, лидокаина, солкосерила, цельновокаина под слизистую оболочку вокруг язвенного дефекта дает положительные результаты [13, 14]. Были получены обнадеживающие результаты применения биоматериала, при длительно незаживающих язвах желудка и двенадцатиперстной кишки [8]. Однако возможности тканевой терапии при лечении ХАГ до настоящего времени не реализованы. Основной задачей современной консервативной терапии ХАГ является предотвращение рецидивов заболевания и профилактика осложнений. В доступной нам литературе мы не нашли должного отражения восстановления эпителиального покрова слизистой оболочки желудка (СОЖ) при применении методов традиционной медикаментозной терапии ХАГ.

Целью исследования явилась разработка эндоскопического метода лечения ХАГ с применением инъекционной лекарственной формы биоматериала Аллоплант (ИЛФБА) и изучение ближайших и отдаленных результатов эндоскопического лечения.

Материалы и методы. Нами было исследовано 132 пациента. У всех на основании клинико-эндоскопического обследования был верифицирован ХАГ. По видам лечебной тактики больные разделены на 2 группы:

1 группа – 44 больных, которым проводилось лечение традиционными медикаментозными средствами, из них 8 пациентам проводилось лечение методом эндоскопических инъекций под слизистую оболочку антрального отдела желудка раствора солкосерила (стандартизированный депротеинизированный гемодиализат из крови здоровых молочных телят), 208,5 mg;

2 группа - 88 больных, пролеченных методом эндоскопических инъекций под слизистую оболочку антрального отдела желудка биоматериала Аллоплант, из них 15 пациентов - с приобретенными и врожденными пороками сердца и страдающие ХАГ. Им для профилактики гастродуоденальных кровотечений, до операции выполнено эндоскопическое лечение с применением биоматериала.

Возраст больных колебался от 21 года до 76 лет. Средний возраст больных составил – 39,7. Лиц мужского пола было 72 человек, женского – 60. Средняя длительность ХАГ составила в первой группе – $21 \pm 2,6$; во второй – $22 \pm 2,9$.

Болевой синдром у больных ХАГ оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [7]. Она представляет горизонтальную 10 сантиметровую линию, на одном

конце которой написано «нет боли», а на другом – «самая сильная боль, которую можно себе представить». Больного просили поставить точку на этой линии, которая соответствует уровню переживаемых им ощущений. Расстояние, измеренное между концом линии «отсутствие боли» и отмеченной точкой является цифровой оценкой боли. ФГДС проводили эндоскопами «Olympus» (Япония) GIF-XQ30 на 30 и 90 сутки от начала лечения.

Гастробиопсию проводили в антральном отделе в 2 см от привратника и из угла желудка, забирали не менее 3 кусочков ткани слизистой оболочки. Далее из них готовили срезы и окрашивали гематоксилин-эозином и по Романовскому-Гимзы. В исследование включено 270 гастробиоптатов. Препараты просматривали под иммерсионной системой микроскопа, проводили обычное описание гистологической картины. Изучение и фотографирование собранного материала осуществляли на микроскопе - «Jenaval» (Германия), окуляр x4, объектив x12,5.

Морфометрическое исследование срезов производили системой «Quantimet 500». Система «Quantimet 500» включает микроскоп, камеру, компьютер типа Pentium - III с применением программного обеспечения «Leika for Windows». Оценку воспаления слизистой оболочки (СО) проводили на основании новой международной классификации гастрита [2].

Качественный и количественный состав клеток собственной пластинки слизистой оболочки желудка оценивали путем сравнительного анализа.

Для анализа полученного материала использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Все значения представлены в виде средней и средней ошибки средней величины ($M \pm m$). Доверительные интервалы рассчитывались при $p=0,05$. Средние арифметические величины, ошибки репрезентативности и доверительные интервалы рассчитывали по общепринятым формулам. Достоверность различий между средними и относительными величинами определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Все расчеты производились при помощи стандартного пакета статистических программ «Statistica for Windows» [3].

В работе применяли ИЛФБА - стимулятор регенерации, который является продуктом физико-химической обработки аллогенных соединительнотканых образований с последующей дезинтеграцией и модификацией. ИЛФБА содержит все компоненты, участвующие в построении основного вещества соединительной ткани, регулировке процессов роста и дифференцировки клеток, а так же стимулирует регенерацию эпителия желудка, кровеносных и лимфатических сосудов [15]. Форма выпуска: во флаконах 10 мл по 200 мг мелкодисперсного порошка. Препараты серии Аллоплант разработаны во Всероссийском Центре глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа (директор - профессор Э.Р. Мулдашев). Аллоплант включен в общую классификацию биологической продукции и разрешен к широкому клиническому применению. (Спецификация № 42-2-537-93 Министерства здравоохранения России, регистрационный номер 056/003230 от 17.05.93 г.).

При подготовке больного к малоинвазивной операции, мы руководствовались согласием больного на проведение эндоскопической аллотрансплантации и биостимуляции.

Методика операции. В амбулаторных условиях в операционной проводили эндоскопию по общепринятой методике. Кратность введения ИЛФБА и солкосерила определяли исходя из выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Для достижения положительного результата с применением ИЛФБА обычно достаточно одной лечебной эндоскопической процедуры. Одновременно в объеме комплексного лечения, независимо от причин, приведших к атрофическому гастриту

(хеликобактер пилори, дуоденально-гастральный рефлюкс, аутоиммунный процесс), все больные получали эрадикационную терапию.

200 мг мелкодисперсного порошка ИЛФБА разводили в 6 мл 2% р-ра лидокаина, 2 мл 15% р-ра ксантинола-никотината, добавляли 0,9% физиологического р-ра до 50 мл. Солкосерил 208,5 мг разводили до объема 50 мл 0,9% физиологическим раствором. Введение ИЛФБА, так же как и солкосерила, осуществляли с помощью эндоскопического инъектора под слизистую оболочку антрального отдела желудка. По разработанной схеме в шахматном порядке вводили 2-3 мл приготовленного раствора до получения характерного валика слизистой оболочки желудка. Расстояние между местами инъекций составляло 10 - 15 мм. Общее количество инъекций достигало 15 - 25. Такое количество инъекций необходимо для того, чтобы максимально воздействовать на атрофичную слизистую оболочку антрального отдела и охватить всю ее площадь. Зона введения препаратов определялась по топографо-анатомическим ориентирам: по малой кривизне (основание «языка» и его вершина), а также по большой кривизне и обеим стенкам желудка (рис.1).

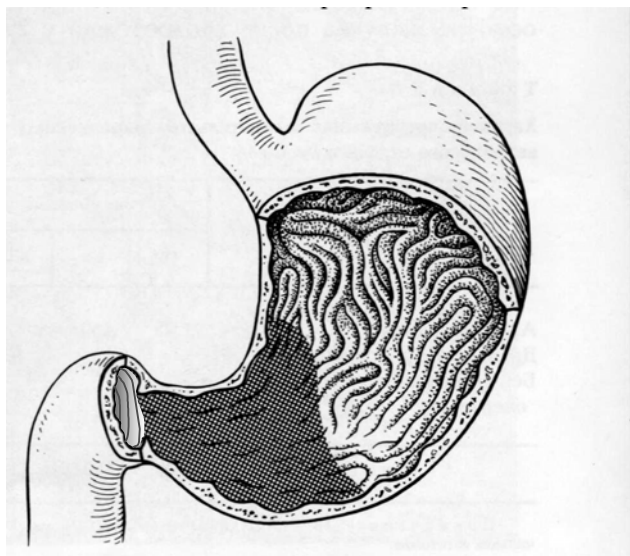


Рис 1. Антральный отдел желудка (затемненный участок) – зона введения лекарственных препаратов.

Результаты и обсуждение. В течение 2-3 суток после выполнения эндоскопического введения ИЛФБА пациенты отмечали усиление болевого синдрома до 7 баллов это связано с хирургической травмой СО желудка и с обострением хронического заболевания. При введении солкосерила болевой синдром увеличивался до 8 баллов, что также связано с хирургической травмой СО и возможной реакцией на чужеродный белок.

У больных 1 группы, по прошествии 14-20 дней в большинстве случаев отмечался незначительный болевой синдром (0,5-0,7 баллов). Этот показатель на наш взгляд, связан с тем, что у пациентов оставался один из причинных факторов боли - нарушение регенерации СОЖ. Применение биоматериала Аллоплант, приводит исчезновению боли в сроки 7-9 дней (рис. 2).

При выраженном болевом синдроме применяли ненаркотические анальгетики (баралгин, мексиган, кеторал) в виде внутримышечных инъекций. Осложнений, связанных с применением данной методики, ни в одном случае не было.

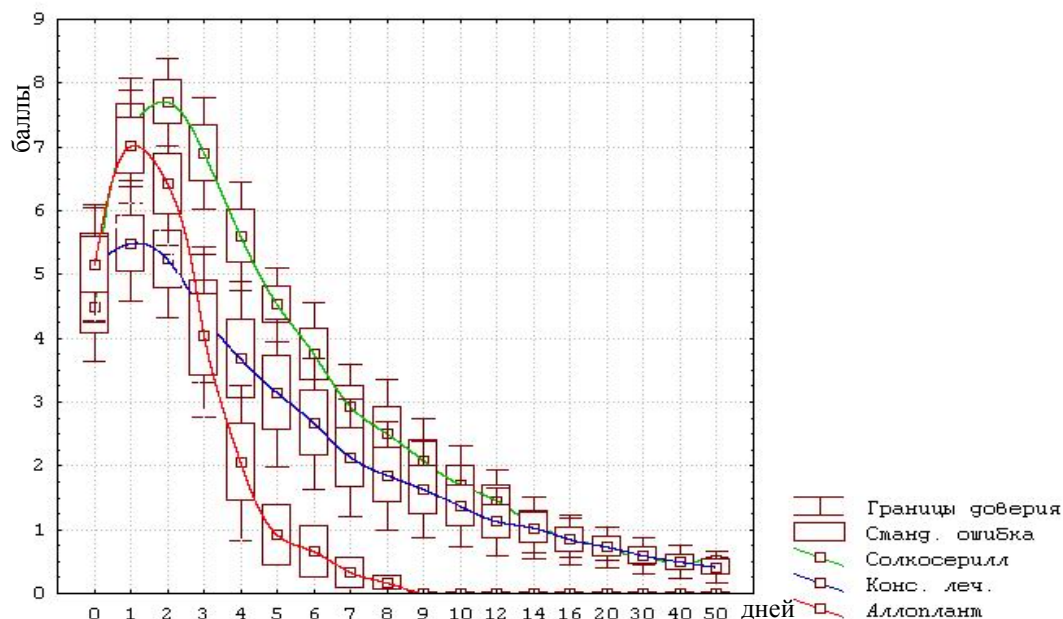


Рис. 2. Динамика изменения болевого синдрома непосредственно после введения лекарственных препаратов по данным визуально-аналоговой шкалы.

Результаты морфометрических исследований слизистой оболочки желудка в обеих группах до начала лечения были идентичны. Во всех изучаемых препаратах находили достоверные одинаковые свидетельства высокой степени активности атрофического гастрита. Отмечалось уплощение, дисквомация, однослойного эпителия на всем протяжении срезов, эпителиальный покров был обильно инфильтрирован, межэпителиальные лимфоциты распределялись неравномерными участками. В воспалительном инфильтрате собственной пластинки обнаруживалось большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, умеренное количество макрофагов, фибробластов, фиброцитов. Строма собственной пластинки представляла собой утолщенные эластических волокон с полнокровными сосудами, в которых наблюдался стаз эритроцитов. Достоверных различий между группами не наблюдалось (таблица 1-4, рис. 3).

Данные морфометрии в сроки до 30 суток, при применении комплексной терапии с введением солкосерила, показывают снижение воспалительной активности хронического атрофического гастрита и частичное восстановление структуры эпителия, высота эпителия достигала $30,54 \pm 1,24$, но все же присутствовали признаки уплощения, дисквомации. Высота желудочных валиков и глубина желудочных ямок в сроки 30 и 90 суток от момента лечения существенно не отличалась. В клеточном составе собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка через 30 дней плотность инфильтрата снизилась с $12975 \pm 124,4$ до $10370 \pm 84,4$, через 90 дней – до $9818 \pm 77,8$. Произошло снижение количества плазмацитов с 3569 ± 173 до 2061 ± 121 через 30 дней, на 90 суток – до 1954 ± 106 . Уменьшилось количество лимфоцитов с 5217 ± 265 до 4153 ± 158 через 30 дней, через 90 дней – до 3998 ± 148 . Уменьшилось количество полиморфно-ядерных лейкоцитов, отвечающих за активность воспаления с 386 ± 10 через 30 дней до 42 ± 3 и к 90 дням снизилось до 26 ± 2 . Количество макрофагов, фибробластов и фиброцитов оставалось относительно стабильным. Применение Солкосерила, приводит к постепенному снижению воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка без выраженного увеличения пролиферативной активности эпителия (таблица 1-2, рис.4).

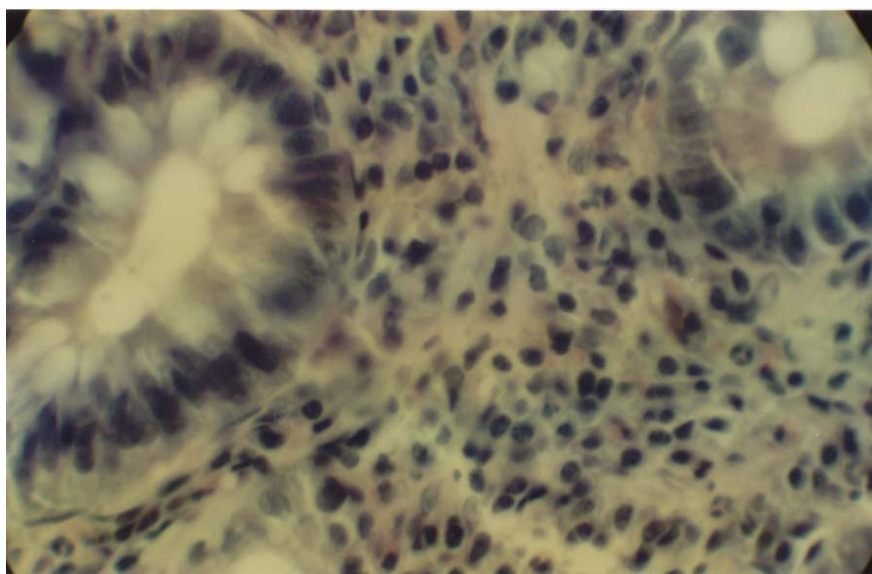


Рис. 3. Гистологический срез слизистой оболочки антрального отдела желудка пациента П. до лечения. Хронический атрофический гастрит с эрозиями в стадии умеренной степени воспалительной активности, с очаговой кишечной метаплазией покровно-ямочного эпителия. Умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 12,5. Ок.4.

Таблица 1. Морфометрические показатели СО антрального отдела желудка у больных ХАГ 1 группы ($M \pm m$).

Показатели В мкм	До лечения (n=8)	ч/з 30 дн. (n=8)	ч/з 90 дн. (n=8)	P1	p2	P3
Высота эпителия	28,24±0,82	30,54±1,24	31,33±0,31	>0,05	0,01	>0,05
Высота валиков	244,6±6,2	278,1±10,3	264,9±9,2	<0,05	>0,05	>0,05
Глубина ямок	429,3±12,8	393,8±9,4	371,2±9,1	<0,05	0,01	>0,05
МЭЛ, % на 100 эпителиоцитов	17,04±0,61	14,11±0,41	14,04±0,48	0,01	0,01	>0,05

Примечание: здесь и далее: p1 - достоверность различий до лечения в СО и по прошествии 30 дней; p2 – достоверность различий до лечения в СО и по прошествии 90 дней; p3 – достоверность различий после лечения 30 дней и 90 дней

Таблица 2. Клеточный состав собственной пластинки СО антрального отдела желудка 1 группы (M± m).

Показатели В 1 кв. мм.	До лечения (n=8)	ч/з 30 дн. (n=8)	ч/з 90 дн. (n=8)	P1	P2	P3
Плотность инфильтрата	12975±124,4	10370±84,4	9818±77,8	0,01	0,01	0,01
ПЯЛ	386±10	42±3	26±2	0,01	0,01	0,01
Макрофаги	458±14	421±12	326±9	<0,05	0,01	0,01
Фибробласты	1435±72	1576±47	1456±43	>0,05	>0,05	>0,05
Фibroциты	1910±98	2117±84	2058±83	0,01	>0,05	>0,05
Плазмоциты	3569±173	2061±121	1954±106	0,01	0,01	0,01
Лимфоциты	5217±265	4153±158	3998±148	0,01	0,01	>0,05

В результате введения биоматериала Аллоплант под слизистую оболочку антрального отдела желудка через 30 дней увеличилась высота покровного эпителия с $28,43 \pm 0,88$ мкм до $32,24 \pm 0,97$ мкм, высота валиков с $257,6 \pm 7,3$ мкм до $378,1 \pm 11,1$ мкм, глубина ямок с $493,3 \pm 14,4$ мкм до $346,8 \pm 10,4$ мкм. На 90 сутки высота эпителия еще увеличилась до $34,13 \pm 1,03$ мкм, высота валиков стабилизировалась на отметки $364,9 \pm 10,3$ мкм, глубина желудочных ямок $350,1 \pm 10,6$ мкм. Через 30 дней интенсивность воспалительного инфильтрата значительно снизилась, с $13315 \pm 106,4$ до $10444 \pm 100,6$, и на 90 сутки составила 7906 ± 77 . Снизилась активность воспаления, количество полиморфно-ядерных лейкоцитов через 30 дней уменьшилось с 401 ± 32 до 12 ± 2 . На 90 – 110 сутки встречались единичные (8 ± 2) полиморфно-ядерные лейкоциты. Увеличение почти в 2 раза макрофагов с 498 ± 14 до 874 ± 26 свидетельствует о протекающих процессах резорбции биоматериала Аллоплант. За счет активации макрофагов увеличивается пролиферативная активность glanduloцитов и эпителиоцитов, что в дальнейшем приводит к вытеснению участков фиброза с восстановлением желез и эпителия желудка. Мы отметили, что в этом процессе резорбции биоматериала не последнюю роль играют фибробласты и фиброциты, количество их возросло с 1445 ± 72 до 1583 ± 79 и с 2010 ± 99 до 2249 ± 112 соответственно. Мы оценивали как положительный фактор появление макрофагальной реакции через 30 дней после введения ИЛФБА. Как известно, макрофаги обладают широким спектром биологической активности, выделяя различные фракции цитокинов стимулирующих пролиферацию самых различных клеточных популяций. Таким образом, через активацию макрофагов, биоматериал мобилизует весь комплекс репаративных процессов. На 90 сутки количество макрофагов понизилось до 326 ± 9 , количество фибробластов уменьшилось до 1032 ± 51 , а количество фиброцитов увеличилось до 2392 ± 119 . Понижение количества макрофагов к 90 суткам можно расценить как полную резорбцию биоматериала из СО (таблица 3-4).

Таблица 3. Морфометрические показатели фовеолярного слоя СО антрального отдела желудка у больных ХАГ 2 группы (M±m).

Показатели В мкм	До лечения (n=12)	ч/з30 дн. (n=12)	ч/з 90 дн. (n=12)	P1	P2	p3
Высота эпителия	28,43±0,88	32,24±0,97	34,13±1,03	<0,05	0,01	>0,05
Высота валиков	257,6±7,3	378,1±11,1	364,9±10,3	0,01	0,01	>0,05
Глубина ямок	493,3±14,4	346,8±10,4	350,1±10,6	0,01	0,01	>0,05
МЭЛ, % на 100 эпителиоцитов	17,21±0,51	3,76±0,11	1,84±0,04	0,01	0,01	0,01

Таблица 4. Клеточный состав собственной пластинки СО антрального отдела желудка 2 группы (M± m).

Показатели в 1 кв. мм.	До лечения (n=12)	ч/з30 дн. (n=12)	ч/з 90 дн. (n=12)	P1	P2	p3
Плотность инфильтрата	13315±106,4	10444±100,6	7906±77	0,01	0,01	0,01
ПЯЛ	401±32	12±2	8±2	0,01	0,01	>0,05
Макрофаги	498±14	874±26	326±9	0,01	0,01	0,01
Фибробласты	1445±72	1583±79	1032±51	>0,05	0,01	0,01
Фиброциты	2010±99	2249±112	2392±119	>0,05	<0,05	>0,05
Плазмоциты	3649±182	2485±124	1272±63	0,01	0,01	0,01
Лимфоциты	5312±165	3241±162	2876±143	0,01	0,01	>0,05

Таким образом, можно заключить, что биоматериал Аллоплант, вызывает обострение воспаления в ранние сроки после введения, изменяет характер воспаления на пролиферативную фазу. Восстановление структуры слизистой оболочки антрального отдела желудка происходит за счет индуцированной регенерации, которая идет одновременно путем пролиферации и внутриклеточной регенерации [9, 10, 11, 12, 15]. Соединительная ткань стромы представлена рыхлыми коллагеновыми волокнами с нормальной архитектоникой. Кровеносные сосуды с хорошо развитой коллатеральной сетью расширены и полнокровны. Железистый аппарат желудка расположен компактно (рис. 5). Из числа пролеченных данным способом пациентов, 15 в последующем перенесли операцию на открытом сердце, которая, как известно, является фактором риска возникновения гастроудоденальных кровотечений. Послеоперационный период у 14 из них не сопровождался какими-либо признаками внутреннего кровотечения, лишь у 1 отмечен кратковременный эпизод поступления примеси измененной крови по назогастральному зонду.

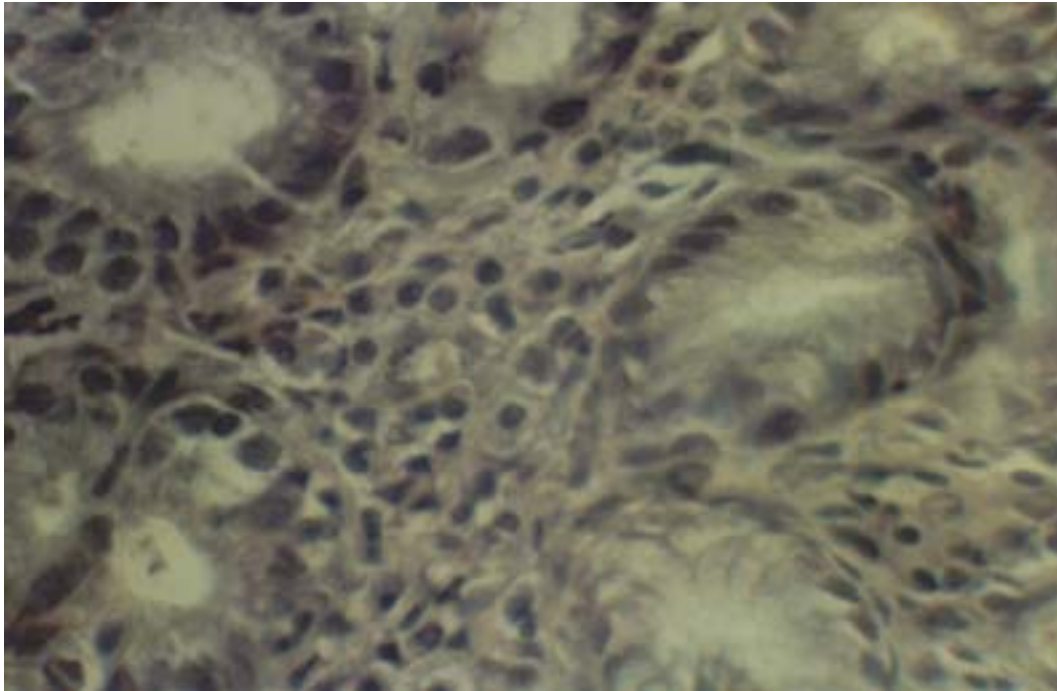


Рис.4. Гистологический срез слизистой оболочки антрального отдела желудка пациента П. 90 дней после введения солкосерила. Хронический атрофический гастрит слабой степени воспалительной активности. Дисплазия ямочного эпителия 2 степени. Слабая лимфоплазмочитарная инфильтрация и склероз стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Микро фото. Об. 12,5. Ок.4.

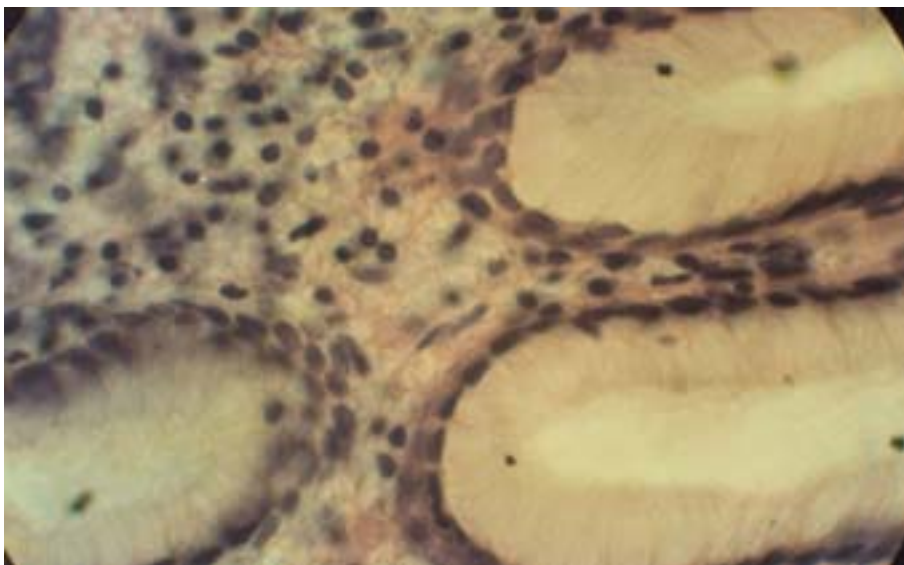


Рис.5. Гистологический срез слизистой оболочки антрального отдела желудка пациента Г. 90 дней после введения Аллопланта. Хронический атрофический гастрит слабой степени воспалительной активности. Восстановление фовеолярного слоя, покровный эпителий, высота желудочных валиков и глубина желудочных ямок соответствует норме. Окраска гематоксилином и эозином. Микро фото. Об. 12,5. Ок.4.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что метод эндоскопического лечения с применением инъекционной лекарственной формы биоматериала Аллоплант обладает достаточной клинической эффективностью и положительным влиянием на патоморфоз хронического атрофического гастрита. При введении солкосерила отмечается подобный эффект, но менее выраженный.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ результатов традиционной медикаментозной терапии хронического атрофического гастрита свидетельствовал об уменьшении признаков хронического воспаления без увеличения пролиферативной активности эпителия и минимальном влиянии на процессы репаративной регенерации.
2. Результаты лечения больных методом эндоскопического введения биоматериала Аллоплант свидетельствуют о сокращении сроков лечения до 7-9 дней, по сравнению с лечением солкосерилом и комплексной медикаментозной терапией. Результаты морфологического исследования свидетельствуют о восстановлении всех структурных элементов слизистой оболочки антрального отдела желудка, снижении плотности лимфоплазматической инфильтрации и увеличении пролиферативной активности эпителия.
3. Проведение профилактического лечения ХАГ методом введения ИЛФБА до операции, является шагом к снижению процента гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Аруин Л.И., Капулль Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- Москва.-1998.- 483 с.
2. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита.-Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1997.-№3 С.82-85.
3. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка банных в среде Windows. М.: Филин. 1997. 608 с.
4. Белый В.С., Поляков В.П., Шорохов С.А. и др. Опыт применения дисковых протезов клапанов сердца // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им А.М. Бакулева РМН.-2000.-№2.-С.27.
5. Василенко В.Х., Матвеев Н.К., Николаев Н.О. Острые гастродуоденальные эрозии и язвы//Клин. медицина – 1970-№4-С.33-40.
6. Гончарик И.И. Болезни желудка и кишечника. Мн.: Высшая школа, 1994. – 160 с.
7. Дж. Эдвард Морган мл., Мэвид С. Михаил. Клиническая анестезиология. Книга первая. – Бином, Москва, Нефтяной Диалект, Санкт- Петербург, 1998.-С.373
8. Зарипов Ш.А. Эндоскопическое применение аллогенных препаратов «Аллоплант» в лечении длительно незаживающих язв желудка и двенадцатиперстной кишки //Автореф. дис. ...к.м.н. –Уфа 1998.-С.22.
9. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантантов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – С-Пб., 1994. – 40 с.
10. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии.-Уфа: Башкортостан,-2000.-168 с.
11. Найтарлаков М.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения аллогенных трансплантантов и медицинских лазеров при хирургическом лечении больных с очаговыми заболеваниями и повреждениями печени: Автореф. дис. ...д.м.н. -Уфа, 1995.-40 с.
12. Нигматуллин Р.Т. Морфологические аспекты пересадки соединительно-тканых аллотрансплантантов: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - Новосибирск, 1996.-40 с.
13. Сахаутдинов.В.Г., Мурзанов М.М. Лечение хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки введением лекарств через гастрофиброскоп //Эрозивно-язвенные поражения органов пищеварительного тракта. Вопросы диагностики, лечения и профилактики. Сб. науч. Трудов.-М.-1982.-С.50.-51
14. Стародуб Е.Н. Применение оксиферрикорбона, лидокаина и лечебных эндоскопий при язвенной болезни //врачебное дело-1984.-№9.-С.11-
15. Хасанов Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантантов серии “Аллоплант”: получение, анализ и биологическая активность: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Пермь, 1999. - 24 с.
16. Фишзон-Рысс Ю.И. Гастриты. “Медицина”, Москва,1974.-224с.
17. Asaka M., Kato M., Kudo M. et al. Atrophic changes of gastric mucosa caused by Helicobacter pylori infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. - Helicobacter. – 1996; 1:52-6.

18. Sipponen P. Helicobacter pylori gastritis – epidemiology // J. Gastroenterology.-1997.-vol.32.№1/-P.237-277.
19. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995; 19(Suppl 1):S37-43.
20. Hau J.M., Montarioli T.F., Maillord J.N. Bases cliniques dug treatment prophylactigue des hemorragies digestives post-operators // Ann. Chir.-1973.-Vol.27,N12.-P.1284-1285.
21. Compton C.C. Гастрит: новое в патоморфологической классификации и диагностике. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.-1998.-№3-С.84-94.