

## КОМОРБИДНОСТЬ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТОВ

**САХАБЕТДИНОВА КАМИЛЯ НАИЛЕВНА**, ORCID ID: 0009-0004-7109-4275; студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7 (917) 927-01-19. E-mail: kamilya.erm@mail.ru

**САХАБЕТДИНОВ БУЛАТ АЙРАТОВИЧ**, ORCID: 0000-0003-4867-3194; ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7 (937) 578-35-98. E-mail: b.sahabet@gmail.com

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132. Тел.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: amirovnb@mail.ru

**Реферат. Введение.** Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание, которое протекает с чередованием периодов обострения и ремиссии и проявляется язвенными дефектами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в основе которого лежит дисбаланс факторов агрессии и факторов защиты с преобладанием первых. Особый интерес представляет сравнительная характеристика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов старческой и пожилой возрастных групп ввиду патогенетических особенностей и своеобразия клинической картины. **Цель исследования** – обобщение актуальных данных о влиянии сопутствующей патологии на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого и старческого возрастов. **Материал и методы.** Проведен обзор актуальных публикаций за период с 2014 по 2024 год, опубликованных в базах данных eLibrary, Scopus, Pubmed и поисковых системах Google Scholar, посвященных этиопатогенетическим вариантам язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и коморбидности с различными заболеваниями у пациентов пожилого и старческого возрастов. **Результаты и их обсуждение.** Рост количества пациентов с язвенной болезнью среди пациентов пожилой и старческой возрастной группы обусловлен общемировым демографическим старением населения, который приводит к росту количества пациентов с множественными хроническими заболеваниями. В большинстве случаев у пациентов пожилой и старческой возрастной группы язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки не является свидетельством самостоятельной нозологической формы, известной как язвенная болезнь. Среди таких пациентов язвенная болезнь представляет собой мультифакторное заболевание полиэтиологического генеза с множеством этиопатогенетических вариантов, включающих различные изменения на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность; эндокринных патологий, а также сопутствующую язвенную болезнь при хронических заболеваниях легких, почек и метаболических нарушений в результате перенесенной новой коронавирусной инфекции. Особый интерес представляют так называемые лекарственные язвы, которые связаны с терапией хронического или острого заболевания, и оказывают ультрагенное действие на желудок и двенадцатиперстную кишку. **Выводы.** Учитывая полученные данные об этиопатогенетических вариантах язвенной болезни, была поставлена задача провести изучение распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди пациентов пожилого и старческого возрастов, имеющих хронические заболевания. Своевременное выявление коморбидного характера течения заболевания позволит добиться лучших результатов в терапии и улучшить прогноз пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** коморбидность, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, пожилой возраст, старческий возраст.

**Для ссылки:** Сахabetдинова К.Н., Сахabetдинов Б.А., Амиров Н.Б. Коморбидность как фактор развития гастродуоденальных язв у пациентов пожилого и старческого возрастов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 84–96. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).84-96.

## COMORBIDITY AS A FACTOR OF GASTRODUODENAL ULCER DEVELOPMENT IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

**SAKHABETDINOVA KAMILIA N.**, ORCID ID: 0009-0004-7109-4275; 5<sup>th</sup>-year student at the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7 (917) 927-01-19. E-mail: kamilya.erm@mail.ru

**SAKHABETDINOV BULAT A.**, ORCID: 0000-0003-4867-3194; Assistant Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Russia, Kazan, Russia. Tel.: +7 (937) 578-35-98. E-mail: b.sahabet@gmail.com

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Medicine and General Medical Practice, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, Deputy Chief Physician for Research, Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Republic of Tatarstan, 132 Orenburg Route str., 420059 Kazan, Russia. Tel.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: namirov@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Peptic ulcer disease is a chronic recurrent multifactorial disease that takes its course with alternating exacerbations and remissions and is manifested by ulcerative defects in the mucous membrane of the stomach and duodenum, which is based on an imbalance of aggressive and protective factors with a predominance of

the former ones. Of particular interest is the comparative characteristics of gastric and duodenal ulcers in the patients of senile and elderly age groups due to their pathogenetic features and singularity of their clinical picture. **Aim.** The aim of the study was to summarize current data on the impact of comorbid pathology on the course of gastric and duodenal ulcers in elderly and senile patients. **Materials and Methods.** Current studies were reviewed, published in the eLibrary, Scopus, and PubMed databases in 2014–2024 and appearing in Google Scholar, dealing with the etiopathogenetic variants of gastric and duodenal ulcers and comorbidity with various diseases in elderly and senile patients. **Results and Discussion.** The increase in numbers of patients with peptic ulcer disease among those in the elderly and senile age groups takes place due to the global demographic aging of the population, which leads to an increase in numbers of patients with multiple chronic diseases. In most cases, in elderly and senile patients, peptic ulcers of the stomach and duodenum are not any evidence of a distinct disease entity known as peptic ulcer disease. Among such patients, peptic ulcer is a multifactorial disease of polyetiological origin with many etiopathogenetic variants, including various changes associated with cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic heart failure; endocrine pathologies; and concomitant peptic ulcers in the chronic diseases of lungs or kidneys and post-coronavirus metabolic disorders. Of particular interest are the so-called drug-induced ulcers associated with the treatment of a chronic or acute disease and providing an ulcerogenic effect on the stomach and duodenum. **Conclusions.** Taking into account the data obtained on the etiopathogenetic variants of peptic ulcer disease, the task was set to study the prevalence of gastric and duodenal ulcers among elderly and senile patients with chronic diseases. Timely identification of the comorbid nature of the disease will allow achieving better results in therapy and improve the prognosis of patients with gastric and duodenal ulcers.

**Keywords:** comorbidity, gastric ulcer, duodenal ulcer, elderly, senile patients.

**For reference:** Sakhabetdinova KN, Sakhabetdinov BA, Amirov NB. Comorbidity as a factor of gastroduodenal ulcer development in elderly and senile patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 84-96.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(6).84-96.

**В**ведение. Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание, которое протекает с чередованием периодов обострения и ремиссии и проявляется язвенными дефектами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), в основе которого лежит дисбаланс факторов агрессии и факторов защиты с преобладанием первых [1, 2]. В современной отечественной и зарубежной литературе к факторам защиты относятся: активная клеточная регенерация и достаточный местный кровоток слизистой оболочки желудка и ДПК, продукция слизи, сиаловых кислот и муцина, продукция ионов бикарбоната поджелудочной железой и антродуоденальный кислотный тормоз. В свою очередь, к факторам агрессии относятся: кислотно-пептический фактор, увеличение массы обкладочных клеток желудка, гиперпродукция гастрина, гастродуоденальная дисмоторика, повышение выработки пепсиногена и пепсина, литическое действие желчных кислот, травматизация. [1-4].

Отдельный интерес как этиологический фактор развития язвенной болезни представляет бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая была открыта в 1983 г. австралийскими учеными Barry Marshall и Robin Warren [5, 6, 7]. До открытия Уорреном и Маршаллом считалось, что среда желудка стерильна из-за ее высокой кислотности. Стремясь к успешной колонизации в таких неблагоприятных условиях, бактерия использует широкий спектр факторов патогенности, которые обеспечивают подвижность, прочную адгезию к мембранам эпителиальных клеток, факторы инвазии и механизмы адаптации, которые позволяют создать благоприятную для размножения микроорганизма микросреду [8]. Кроме того, патогенность этой инфекции обеспечивается некоторыми факторами вирулентности, такими как цитотоксин-ассоциированный антиген А (*CagA*), вакуолирующий цитотоксин (*VacA*), ген, способствующий развитию язвы двенадцатиперстной кишки (*DupA*), воспалительный белок А наружной

мембраны (*OipA*) и гамма-глутамилтранспептидаза (*GGT*) [9, 10].

Также доказано прямое повреждающее действие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и ДПК за счет выработки комплекса ферментов – уреазы, протеазы, фосфолипазы. Способность уреазы ферментировать мочевины является важным диагностическим компонентом, что позволяет использовать <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест и быстрый уреазный тест в диагностике *H. Pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и (или) двенадцатиперстной кишки [11, 12, 13]. Однако, согласно последним исследованиям, прием ингибиторов протонного насоса и блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, которые используются в терапии язвенной болезни желудка и ДПК, снижает чувствительность быстрого уреазного теста, что следует учитывать как на этапе первичной диагностики хеликобактерной инфекции, так и на этапе контроля после курса эрадикационной терапии [14].

С начала XX века по настоящее время отмечается тенденция к увеличению общемировой популяции населения. Причем в экономически развитых странах Европы, Азии и США увеличиваются как относительный, так и абсолютный показатели лиц старше 60 лет. Это связано с развитием научно-технического прогресса во многих сферах жизнедеятельности человека, таких как агропромышленный, химико-биологический, фармакологический комплексы; медико-социальным обеспечением и подъемом общей образованности населения, а также определенными достижениями в фундаментальных науках, таких как патофизиология, генетика, иммунология, фармакология. По данным Организации Объединённых наций (ООН) ожидаемая продолжительность жизни при рождении в мире в 2024 году составит 73,33 года. Показатели по разным регионам и странам существенно отличаются, например, в странах Африки ожидаемая продолжительность жизни при рождении стартует с 53,68 для Чада и 53,87 для Нигерии, в Японии составляет 84,95, а

в странах Европы, таких как Швейцария, Италия, составляет 84,38 и 84,2 гг. соответственно [15]. В России ожидаемая продолжительности жизни при рождении составляет 74,57 года, для мужчин 69,52 года, для женщин – 79,29 лет. За период с 2019 по 2023 годы ожидаемая продолжительность здоровой жизни в России выросла с 60,3 до 61,4. При этом опережающий рост продолжительности жизни в возрасте 60 лет в России на мировом фоне выражен значительно ярче, чем продолжительности жизни при рождении. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни в возрасте 60 лет в России выросла на 22%, при этом в регионах Всемирной организации здравоохранения рост составляет от 5,4% в странах Восточного Средиземноморья и до 15,7% в Африканском регионе [16-17].

Проблема старения населения имеет важное значение в Российской Федерации. Так согласно Федеральной службе государственной статистики в период 2004 по 2024 гг. в России ожидаемая продолжительность жизни при рождении среди мужчин увеличилась на 9,54 лет (в 2004 г. была 58,91 лет, 2024 – 68,45 лет), среди женщин на 6,03 лет (в 2004 г. была 72,36 лет, 2024 – 78,39 лет). Ожидаемая продолжительность жизни граждан в возрасте 55 лет в 2018 году составляла 23,45, в 2019 году 23,75 года, в 2020 – 22,06 лет, в 2021 – 20,72 лет, 2022 – 23,38 лет. Относительный показатель доли лиц старше трудоспособного возраста в общей популяции в 1992 г. и 2022 г. составлял 19,4% и 24,47% соответственно. Этот показатель превышает 27% почти на половине всех территорий России. Среди причин смертности населения этих территорий сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают ведущие позиции. Наиболее неблагоприятными территориями являются Центральный, Северо-Западный и Поволжский федеральные округа, где доля лиц старше трудоспособного возраста превышает 26%. Среди регионов с наиболее «возрастным» контингентом населения стоит выделить Тульскую, Тамбовскую, Рязанскую, Пензенскую, Псковскую, Новгородскую, Воронежскую, Ивановскую, Тверскую, Костромскую, Ярославскую области, в которых показатель доли лиц старше трудоспособного возраста доходит до 29% и выше [18-20].

Течение многих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста имеет свои характерные особенности. Так, в структуре заболеваемости пожилых людей основное место занимают ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, болезни органов дыхания, заболевания опорно-двигательного аппарата. При этом у пациентов редко выявляется лишь одно заболевание – существенно чаще обнаруживается сочетание трех, четырех, а иногда и более заболеваний, что создает дополнительные трудности в лечении и ухудшает прогноз в отношении выздоровления. Такие понятия как коморбидность – сочетание нескольких заболеваний, имеющих общие патогенетические механизмы; а также полиморбидность – наличие у пациента множества заболеваний, не связанных патогенетически, становятся новой задачей для врачей любой специальности.

С точки зрения современной медицины, сопутствующие заболевания оказывают существенное влияние на течение и исход основного заболевания, возникают трудности в дифференциальной диагностике, формируется проблема полипрагмазии, вследствие чего вопрос коморбидности и полиморбидности остаётся актуальным для современных клиницистов. За последние 20 лет произошел существенный рост количества пациентов с так называемыми хроническими неинфекционными заболеваниями. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики доля лиц старше трудоспособного возраста, у которых выявлены заболевания и патологические состояния, находящихся под диспансерным наблюдением, в 2018 составляла 53%, 2019 – 58,9%, 2020 – 61,5%, 2021 – в разные месяцы варьировалась от 62,8591% в июне до 66,5 в январе и феврале, в 2023 варьировалась от 66,8% в январе до 85,6% в декабре, а в январе 2024 г. составила 83,3% [21]. Особое место среди всех заболеваний данной возрастной группы имеют заболевания желудочно-кишечного тракта, среди которых следует выделить язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, которая занимает одно из лидирующих мест в общемировой практике [22, 23]. Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения составляет в разных странах от 5 до 15% (в среднем 7-10%) [24, 25]. Распространенность выше в странах третьего мира, где она оценивается в 70% населения, тогда как в развитых странах наблюдается максимум 40% [26]. В целом заболеваемость язвенной болезни снижается во всем мире, особенно в развитых странах [23]. Язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем язвенная болезнь с локализацией в желудке. Среди пациентов с дуоденальными язвами мужчины преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым.

Несмотря на заметные успехи в диагностике и лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эта проблема продолжает занимать важное место в структуре заболеваемости населения нашей страны. По статистике в Российской Федерации около 6,67% людей страдают язвенной болезнью [19]. На долю мужского населения приходится около 65%, а на долю женского – 35%. Важным моментом является наличие значительного количества пациентов пожилого и старческого возрастов, которые составляют до 35% в структуре язвенной болезни [27-29].

В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы и особенности течения язвенной болезни у различных групп населения земного шара, так как данное заболевание остается одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью. Особый интерес представляет сравнительная характеристика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов старческой и пожилой возрастных групп ввиду патогенетических особенностей и своеобразия клинической картины, в связи с чем сохраняется актуальность изучения

язвенной болезни у пациентов старческого и пожилого возрастов.

**Цель исследования.** Обобщение актуальных данных о распространенности и этиопатогенетических вариантах развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого и старческого возрастов.

**Материалы и методы.** Проведен обзор актуальных публикаций за период с 2014 по 2024 год, опубликованных в базах данных eLibrary, Scopus, Pubmed и поисковых системах Google Scholar, посвященных этиопатогенетическим вариантам язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и коморбидности с различными заболеваниями у пациентов пожилого и старческого возрастов.

**Результаты.** Язвенная болезнь является довольно распространенным заболеванием среди всех возрастных групп, в том числе и среди лиц пожилого и старческого возрастов, на долю которых приходится до 35% всех случаев язвенной болезни [27-29]. Среди особенностей данной патологии следует выделить увеличение желудочной локализации язвенных дефектов, а также атипичность клинических проявлений в данных возрастных группах [27, 30]. Язвенная болезнь с желудочной локализацией встречается чаще у лиц пожилого и старческого возрастов, чем у пациентов молодого возраста, и выявляется у 42% пациентов старше 60 лет и у 14% пациентов 18–40 лет. У женщин старше 60 лет язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) встречается чаще, чем у мужчин аналогичной возрастной группы, и составляет 33% и 25% соответственно. Абдоминальный болевой синдром у пациентов пожилого и старческого возрастов выявляется реже (77%), чем у пациентов молодого возраста (97%), его интенсивность с возрастом уменьшается. Боли у пациентов старше 60 лет преимущественно локализуются в мезогастрии, чем эпигастрии, чаще возникают в левом подреберье и за грудиной при обострении язвенной болезни. Диспепсический синдром у пациентов старше 60 лет возникает в 2 раза чаще, чем у пациентов 18–40 лет, и составляет 50% и 25% соответственно. Пациенты пожилого и старческого возрастов чаще предъявляют жалобы на чувство дискомфорта в эпигастральной области, раннее насыщение, отрыжку, изжогу, запоры. ЯБЖ и ЯБДПК с длительностью течения до 5 лет у женщин старше 60 лет составила 52%, у мужчин того же возраста – 32%. У лиц данного возраста площадь язвенных дефектов больше, чем у молодых пациентов, однако множественные дефекты встречаются реже. Язвы у лиц старше 60 лет рубцуются дольше ( $21,8 \pm 1,6$  дня), чем у лиц молодого возраста ( $18,9 \pm 1,2$  дня) [31].

В настоящее время выделяют три варианта язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возрастов [32]. Первый – длительно протекающая язвенная болезнь, манифестировавшая в молодом или среднем возрасте и характеризующаяся периодическими рецидивами, достигает 40% у пациентов пожилого и 33% среди пациентов старческого возраста. Вторая группа включает пациентов с поздней

ЯБЖ и ЯБДПК, в данной группе язвенная болезнь развилась впервые уже в пожилом или старческом возрасте, и составляет 60% и 57% в приведенных группах соответственно [33]. Также некоторые клиницисты рассматривают третью группу пациентов с так называемыми симптоматическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, которые развиваются у преимущественно у коморбидных пациентов [32, 34]. С возрастом роль *H. Pylori* как предиктора развития язвенной болезни уменьшается, и на лидирующие позиции выходят другие факторы ульцерогенеза, которые включают прием лекарственных препаратов, таких как нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, антикоагулянтов, фибринолитиков, мочегонных препаратов, сердечно-сосудистые патологии, хронические заболевания почек, хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), эндокринные нарушения, стресс и другие значимые факторы [35].

Развитие гастродуоденальных язв на фоне таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда, атеросклероз и хроническая сердечная недостаточность, является следствием воздействия комплекса факторов ульцерогенности [36]. При инфаркте миокарда снижается его сократительная способность, происходит интенсивная секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников и активная стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов миокарда, приводящая к сужению сосудов внутренних органов, в том числе органов желудочно-кишечного тракта, что усугубляет нарушенную микроциркуляцию у пациентов пожилого и старческого возрастов, а также стимулирует секрецию соляной кислоты ввиду общей ишемии, разрушая слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Немаловажное значение в возникновении эрозивно-язвенных зон повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки имеют гемодинамические нарушения слизистой оболочки в связи с атеросклеротическими изменениями, приводящими к хронической мезентеральной ишемии. При оценке висцеральной гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возрастов диагностируются гемодинамически значимые стенозы мезентериальных артерий у 67% пациентов с язвенной болезнью [37-38]. Однако, как известно, гемодинамически незначимый атеросклероз не приводит к хронической мезентериальной ишемии, поскольку дефицит кровотока компенсируется за счет коллатералей брюшной аорты и анатомических особенностей кровоснабжения. Особое значение имеет стенозирование чревного ствола и верхней брыжеечной артерии и, как следствие, нарушение трофики в данной части у пациентов пожилого и старческого возрастов, что в большинстве случаев влечет за собой развитие гастродуоденальных язвенных дефектов [38].

В современной зарубежной и отечественной литературе описываются случаи возникновения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей [39-42]. Эрозивно-язвенные дефекты возникают у 57,8% пациентов с атеросклерозом нижних конеч-

ностей, в структуре которых у 34,2% – эрозии желудка, у 4% – ЯБЖ, у 24,8% – ЯБДПК, у 13,4% – ЯБЖ и ЯБДПК [39]. Среди сопутствующих патологий у данных пациентов стоит выделить гипертоническую болезнь, пациенты с которой составили 91,6%, ишемическую болезнь сердца (ИБС) – 72,5%, и также сахарный диабет 2 типа – 29,1%. Атеросклеротические изменения сонных артерий были диагностированы у 69,4 % пациентов, магистральных артерий у 53,9%, в том числе гемодинамически значимый стеноз одной магистральной артерии наблюдался у 23% пациентов, двух и более – у 14,4% пациентов. Наиболее часто наблюдался стеноз чревного ствола (84,2%), реже – верхней брыжеечной артерии (62,6%). В качестве терапии ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут получали 19,3% пациентов, клопидогрел в дозе 75 мг/сут – 9%, варфарин в дозе 5 мг/сут – 5,8%, двойную антиагрегантную терапию получали 71,8% пациентов [39]. Таким образом, коморбидность атеросклероза нижних конечностей и язвенной болезни связана не только с атеросклерозом мезентериальных артерий, но также и приемом антиагрегантов.

Пациенты с ишемической болезнью сердца особенно часто подвержены появлению эрозивно-язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено не только трофическими нарушениями в органах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, но и приемом препаратов для лечения ИБС, которые нарушают равновесие между факторами агрессии и факторами защиты в сторону первых, а именно повышают кислотно-пептический фактор и уменьшают секрецию желудочной слизи и бикарбонатов. В частности антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты (АСК) обусловлен необратимым ингибированием циклооксигеназы 1, что приводит к угнетению синтеза простагландинов, в связи с чем снижается активность защитных механизмов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта посредством увеличения секреции соляной кислоты, ослабления секреции слизи и бикарбонатных анионов, нарушения микроциркуляции слизистой оболочки и замедлением клеточной пролиферации поверхностных клеток слизистой. С учетом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний прием антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин, клопидогрел, тиклопидин, является довольно частым явлением, однако стоит учитывать тот факт, что их прием увеличивает риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 4 раза [43-44]. В действительности же число пациентов с язвенными дефектами значительно выше, так как 2/3 от всех пациентов с эндоскопически подтвержденными язвами не предъявляют никаких жалоб со стороны ЖКТ [45]. НПВП, в частности ацетилсалициловая кислота, являются наиболее частыми препаратами, назначаемыми во всем мире, на долю которых приходится 5–10% всех рецептурных назначений [46]. Каждый год от язвенных кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП, погибает более 2000 пациентов в Великобритании и более 16500 пациентов в США [1]. Согласно исследованиям Biobank (Великобри-

тания) и ESTHER (Германия) наибольшему риску подвержены пациенты, принимающие низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) менее 1 года, чем пациенты, принимающие его более 1 года [45]. С целью профилактики возникновения язвенных дефектов у пациентов с повышенным риском применяются блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) и ингибиторы протонной помпы (рабепрозол, пантопрозол, омепразол) [46, 47].

Помимо ацетилсалициловой кислоты, высокоагрессивными свойствами обладают также такие НПВП, как индометацин, кетопрофен, пироксикам и другие, менее агрессивными являются диклофенак и ибупрофен [48-50]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляют 8% рецептов во всем мире и чаще всего используются лицами пожилого и старческого возрастов. Кроме того, наблюдается рост использования НПВП без назначения – 26% пациентов употребляют дозу, превышающую рекомендованную [51]. Все это ведет к увеличению случаев ЯБЖ и ЯБДПК среди населения. Одними из самых важных факторов риска развития НПВП-ассоциированных язвенных дефектов считаются наличие язвенных дефектов в анамнезе, а также возраст старше 65 лет. Среди пациентов пожилого и старческого возрастов, имеющих такие ревматоидные заболевания как остеоартрит и ревматоидный артрит, и регулярно принимающих НПВП, на видеозоофагогастродуоденоскопии эрозивные изменения обнаруживаются у 71,7% пациентов, пептические язвы желудка или двенадцатиперстной кишки у 28,3%. У большинства пациентов НПВП-гастропатии были вызваны приемом пролонгированных форм диклофенака (71,6%), причем у большинства пациентов эрозивные изменения возникают в течение первых 3 месяцев приема НПВП [52].

Применение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является обязательным у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с целью снижения риска повторных ишемических событий [53]. Пациентам, не имеющим рисков развития ЯБЖ и ЯБДПК, рекомендовано использование схемы клопидогрел + аспирин в течение как минимум 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для пациентов с острым коронарным синдромом, и в течение как минимум 6 месяцев для пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, чтобы избежать последующих сердечных событий. [54-56]. Однако применение антитромбоцитарных препаратов значительно повышает риск развития язвенных кровотечений и перфорации язвы, особенно среди пациентов старше 65 лет: примерно у 1% пациентов наблюдаются гастродуоденальные кровотечения в течение первого месяца приема антитромбоцитарных препаратов [57-59]. Причем у пациентов после перенесенного ЧКВ, применяющих только аспирин в качестве антиагрегантной терапии, значительно реже возникают гастродуоденальные язвенные дефекты, чем у пациентов, применяющих только клопидогрел или применяющих двухкомпонентную антитромботическую

терапию (ДАТТ) аспирин + клопидогрел [60-61]. Пациенты, получающие клопидогрел или ДАТТ менее 6 месяцев, имеют одинаковую частоту возникновения ЯБЖ и ЯБДПК, и отличаются большим прогрессированием по сравнению с пациентами, применяющими только аспирин в аналогичный период времени. В то время как частота возникновения язвенных дефектов среди пациентов, применяющих только аспирин/клопидогрел/ДАТТ в течение 12 месяцев, существенно не различается [62].

В развитии язвенной болезни у пациентов пожилого и старческого возрастов важное значение могут играть также хронические неспецифические заболевания легких, такие как хронический бронхит, бронхиальная астма, интерстициальная болезнь легких (ИБЛ), бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная эмфизема легких, хронический абсцесс и хроническая пневмония, при которых основным патогенетическим механизмом являются гипоксемия и гиперкапния [63]. Возрастающие нарушения бронхиальной проходимости, диффузионной способности и объемных показателей легких, приводящие к хронической гипоксемии и гиперкапнии, могут вызывать развитие умеренно выраженную легочную гипертензию в покое и повышение давления наполнения правого желудочка, что способствует нарушению микроциркуляции и нейроэндокринной регуляции в желудке и ишемизации его слизистой [63]. В большинстве случаев клиническое течение язвенной болезни у больных с ХНЗЛ отличаются стёртой симптоматикой, язвенные дефекты чаще всего множественные и локализируются в желудке, состояние слизистой оболочки имеет характер атрофического пангастрита.

Так у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) риск развития язвенной болезни увеличивается на 17–24% [63]. Как ХОБЛ, так и язвенная болезнь, характеризуются хроническим воспалением, вследствие этого некоторые исследователи выдвинули гипотезу о том, что избыточное количество провоспалительных медиаторов, вырабатываемых в легких больных ХОБЛ, может достигать желудочно-кишечного тракта, приводя к язвенной болезни, воспалительным заболеваниям кишечника и синдрому раздражённого кишечника; и наоборот, стойкое воспаление желудочно-кишечного тракта может усугубить ХОБЛ из-за нарушений системного кровообращения [64]. Воспалительный процесс, протекающий при язвенной болезни, способствует синтезу факторов воспаления TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, которые проникают по кровеносной и лимфатической системам в нижние отделы дыхательной системы и способствуют возникновению воспалительного процесса в легких [65]. При *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни, оксидативный стресс, вызванный лейкоцитами и NOX1, усугубляет повреждение слизистой оболочки, что также может усугубить течение ХОБЛ [66-67]. И наоборот, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки очень чувствительна к гипоксии, оксидативному стрессу и другим факторам, что является важным предрасполагающим фактором язвенной болезни [68-70]. В дополнение к этому

применение системных глюкокортикостероидов при ХНЗЛ снижает защитные свойства слизистой оболочки желудка и является одним из важных факторов риска развития язвенной болезни, что в сочетании с ишемией и гипоксией слизистой усугубляет свой ulcerогенный потенциал [71].

Хроническая почечная недостаточность и сопряженные с ней метаболические нарушения, также могут являться фактором риска развития язвенной болезни. Уремия, элиминация азотистых оснований через слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, гипергастринемия нарушают равновесие белкового, жирового и углеводного обменов, гормональный гомеостаз, клеточный и гуморальный иммунитет, что в комбинации всех факторов приводит к нарушению целостности слизистой оболочки и образованию ее дефектов [72]. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности чаще страдают от проблем со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно желудочно-кишечных кровотечений, наиболее частой причиной возникновения которых является язвенная болезнь [73]. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности имеют в пять раз более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений и смертности, чем население в целом [74]. Этиология возникновения желудочно-кишечных кровотечений у таких пациентов является многофакторной и включает в себя прием антиагрегантов, нефракционного гепарина, уремическую дисфункцию тромбоцитарного звена, желудочно-кишечную ангиодисплазию [75]. В то же время подтверждается более низкая распространенность *H. Pylori* у пациентов с терминальной почечной недостаточностью – от 44% до 48,2, что может быть связано с более частым назначением антибактериальных препаратов и приемом антацидов [76-78].

Широкий спектр отдаленных симптомов, возникающих после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, помимо легочных, сердечно-сосудистых, ренальных и неврологических проявлений, также включает в себя изменения со стороны желудочно-кишечного тракта [79]. В течение первого месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, а также пациентов с высоким риском развития язвенной болезни в течение года сохраняется повышенный риск развития ЯБЖ и ЯБДПК [80-82]. Механизмы развития осложнений включают в себя персистенцию вируса в иммунопривилегированных участках и последующее хроническое воспаление, которое может провоцировать повреждение слизистой желудка и ДПК, аутоиммунные механизмы повреждения в острой фазе инфекционного процесса [83-89]. Другие механизмы подразумевают экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 в тканях с высокой экспрессией этого фермента – легких и висцеральной жировой ткани, длительную персистенцию вируса в желудочно-кишечном тракте и продолжающуюся репликацию вируса в аппендиксе [90-93]. В недавних публикациях были описаны случаи пациентов с язвенной болезнью, возникшей на фоне коронавирусной инфекции, причем у большинства из них отсутствовали симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей [94-98].

Также в патогенезе развития язвенной болезни особый интерес представляют эндокринные язвы. Первичный гиперпаратиреоз является третьим по распространенности заболеванием эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, и характеризуется избыточной секрецией паратгормона, и, как следствие, гиперкальциемией [99-100]. Согласно исследованиям, до 12% пациентов с первичным гиперпаратиреозом имеют симптомы, связанные с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки [101-103]. Гиперкальциемия способствует увеличению выработки соляной кислоты посредством воздействия высокого уровня кальция на клетки, секретирующие гастрин, который, в свою очередь, стимулирует париетальные клетки желудка [104]. Осложнением язвенной болезни при первичном гиперпаратиреозе может являться перфорация язвы и желудочно-кишечное кровотечение, что является жизнеугрожающим состоянием и связано с высоким риском смертности от данной патологии [105-106].

В ходе рандомизированных многоцентровых исследований проводилась сравнительная характеристика эффективности и безопасности блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) и ингибиторов протонной помпы (рабепразол, пантопразол, омепразол), в ходе которых было выявлено, что наибольшей эффективностью обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП) [107-110]. ИПП ингибируют фермент  $H^+/K^+$ -АТФ-азу («протонный насос») в париетальных клетках желудка и блокируют заключительную стадию синтеза соляной кислоты, тем самым способствуя восстановлению слизистой оболочки желудка. Не исключая тот факт, что во многих обсервационных исследованиях сообщалось о различных нежелательных явлениях, связанных с длительным применением ИПП, включая повышенный риск развития переломов [111], пневмонии [112], инфекции *C. Difficile* [113], нарушения электролитного равновесия [114], заболевания почек [115], деменции [116], инфаркта миокарда [117], избыточного бактериального роста в тонком кишечнике [118], польза от применения ИПП в качестве профилактики возникновения язвенных дефектов превышает эти риски [119]. Кроме того, всем пациентам, имеющим повышенный риск развития ЯБЖ и ЯБДПК, рекомендуется проведение диагностики на *H. pylori* и эрадикационную терапию с целью предупреждения осложнений и профилактики язвенных кровотечений [120-121]. Согласно исследованиям, частота кровотечений снижается до 65% в течение первых 2,5 лет у пациентов, принимающих АСК на регулярной основе и прошедших курс эрадикации *H. pylori* [122-124]. Также было проведено несколько исследований, рассматривающих *H. pylori* как этиологический фактор развития атеросклероза коронарных артерий, так как инфицированность *H. pylori* ассоциируется с более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [125-127]. Также доказана связь *H. pylori* в развитии системного воспаления, вызванного интерлейкином-6, оксидативным стрессом и метаболическим синдромом, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию коронарных артерий и

приводят к развитию ишемической болезни сердца [128-132], что еще раз доказывает оправданность эрадикации *H. pylori*.

В настоящее время все больше уделяется внимания улучшению кислотосупрессии в эрадикационных схемах как за счет увеличения дозы ИПП, так и применения новых классов препаратов [133]. Калий-конкурентные блокаторы секреции (К-ККБ), представляют собой новый класс средств, подавляющих секрецию соляной кислоты, которые обеспечивают более устойчивую кислотосупрессию, чем ИПП [133]. В последние годы проводится все больше клинических исследований по эрадикации *H. pylori* с помощью К-ККБ, в частности, по применению вонопрозана и тегопрозана. В последнем систематическом обзоре и сетевом метаанализе были изучены 20 исследований, в которых приняли участие 5815 пациентов с *H. pylori*, по результатам которого было выявлено, что 2-недельная тройная терапия на основе вонопрозана является наиболее эффективной в эрадикации *H. pylori*, чем 2-х недельная тройная терапия с применением тегопрозана [134]. Таким образом, предпочтительным для эрадикации *H. pylori* является схема с применением вонопрозана ввиду ее большей эффективности и безопасности, по сравнению с ИПП, которые у пожилых пациентов ассоциированы с высокими рисками возникновения гиперпластических полипов слизистой оболочки желудка, переломов, острых и хронических заболеваний почек [135-137].

**Заключение.** Рост количества пациентов с язвенной болезнью среди пациентов пожилой и старческой возрастной группы обусловлен общемировым демографическим старением населения, который приводит к росту пациентов с множественными хроническими заболеваниями. В большинстве случаев, у пациентов пожилой и старческой возрастной группы язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки не является свидетельством самостоятельной нозологической формы, известной как язвенная болезнь. Среди таких пациентов ЯБ представляет собой мультифакторное заболевание полиэтиологического генеза с множеством этиопатогенетических вариантов, включающих различные изменения на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, нейроэндокринные патологии. Учитывая полученные данные об этиопатогенетических вариантах язвенной болезни, была поставлена задача провести изучение распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди пациентов пожилого и старческого возрастов, имеющих хронические заболевания. Своевременное выявление коморбидного характера течения заболевания позволит добиться лучших результатов в терапии и улучшит прогноз пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в

разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. [и др.]. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктологических хирургов и Российского эндоскопического общества // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (1). – С.49–70. [Ivashkin VT, Maev IV, Carkov PV, et al. Diagnostika i lechenie yazvennoj bolezni u vzroslyh; Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii, Rossijskogo obshchestva kolorektalnyh hirurgov i Rossijskogo endoskopicheskogo obshchestva [Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults; Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2020; 30 (1): 49-70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Amalia R, Vidyani A, I'tishom R, et al. The Prevalence, Etiology and Treatment of Gastroduodenal Ulcers and Perforation: A Systematic Review. J Clin Med. 2024; 13 (4): 1063. DOI: 10.3390/jcm13041063
- Malik TF, Gnanapandithan K, Singh K. Peptic Ulcer Disease. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30521213
- Ocasio Quinones GA, Woolf A. Duodenal Ulcer. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491322
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983; 1 (8336): 1273-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1: 1311–1315.
- Thirupathiah K, Jayapal L, Amaranathan A, et al. The Association between Helicobacter pylori and Perforated Gastroduodenal Ulcer. Cureus. 2020; 12: e7406. DOI: 10.7759/cureus.7406
- Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed. Sci. 2018; 25: 68. DOI: 10.1186/s12929-018-0466-9
- Backert S, Blaser MJ. The role of CagA in the gastric biology of Helicobacter pylori. Cancer Res. 2016; 76 (14): 4028–4031. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1680
- Mejias-Luque R, Gerhard M. Immune evasion strategies and persistence of Helicobacter pylori. Curr Top Microbiol Immunol. 2017; 400: 53–71. DOI: 10.7759/cureus.7406
- Alzoubi H, Al-Mnayyis A, Al Rfoa I, et al. The Use of 13C-Urea Breath Test for Non-Invasive Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Comparison to Endoscopy and Stool Antigen Test. Diagnostics (Basel). 2020; 10 (7): 448. DOI: 10.3390/diagnostics10070448
- Rogge JD, Wagner DR, Carrico RJ, et al. Evaluation of a new urease reagent strip for detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 1965–1968.
- Abdalla AM, Sordillo EM, Hanzely Z, et al. Insensitivity of the CLOtest for H. pylori, especially in the elderly. Gastroenterology. 1998; 115: 243–244. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70401-9
- Liao EC, Yu CH, Lai JH, et al. A pilot study of non-invasive diagnostic tools to detect Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. Sci Rep. 2023; 13 (1): 22800. DOI: 10.1038/s41598-023-50266-2
- United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Prospects. 2024. URL: <https://population.un.org/wpp/>
- WHO Team Ageing & Health. Decade of healthy ageing: baseline report. WHO. 2021. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240017900>
- WHO Team Demographic Change and Healthy Ageing 2020. Decade of Healthy Ageing: Plan of Action. 2020. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/decade-of-healthy-ageing-plan-of-action>
- Афонин М.М., Бобкова Н.А., Бобылев С.Н., [и др.] Российский статистический ежегодник. 2023. – Москва: Росстат, 2023. – 59 с. [Afonin MM, Bobkova NA, Bobylev SN, et al. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2023 [Russian statistical yearbook. 2023]. Moskva: Rosstat [Moscow: Rosstat]. 2023; 59 p. (In Russ.)].
- Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., [и др.]. Здравоохранение в России. 2023 // Москва: Росстат, 2023. – 179 с. [Aleksandrova GA, Ahmetzyanova RR, Golubev NA, et al. Zdravooxranenie v Rossii. 2023 [Healthcare in Russia. 2023]. Moskva: Rosstat [Moscow: Rosstat]. 2023; 179 p. (In Russ.)].
- Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2023 года [Электронный ресурс]. [Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii po municipal'nym obrazovaniyam na 1 yanvarya 2023 goda: Elektronnyj resurs] [Population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2023: Electronic resource]. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/BUL\\_MO\\_2023.xlsx](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/BUL_MO_2023.xlsx)
- Доля лиц старше трудоспособного возраста, у которых выявлены заболевания и патологические состояния, находящихся под диспансерным наблюдением [Электронный ресурс]. [Dolya lic starshe trudosposobnogo vozrasta, u kotoryh vyavleny zabolevaniya i patologicheskie sostoyaniya, nahodyashchiesya pod dispansernym nablyudeniem: Elektronnyj resurs] [The share of people over working age who have been diagnosed with diseases and pathological conditions and are under dispensary observation: Electronic resource]. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://www.fedstat.ru/indicator/59705>. (In Russ.)].
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014; 19(Suppl 1): 1-5. DOI: 10.1111/hel.12165
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017; 153: 420-429.
- Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018; 47: 868–876. DOI: 10.1111/apt.14561
- Salih B. Helicobacter pylori Infection in Developing Countries: The Burden for How Long? Saudi J. Gastroenterol. 2009; 15: 201. DOI: 10.4103/1319-3767.54743
- Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология Helicobacter pylori: клиниколабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15, № 36. – С.16–20. [Plavnik RG, Bakulina NV, Mareeva DV, Bordin DS. Epidemiologiya Helicobacter pylori: klinikolaboratornye paralleli [Helicobacter pylori Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels]. Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]. 2019; 15 (36): 16–20. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20

27. Gong H, Xu HM, Zhang DK. Focusing on Helicobacter pylori infection in the elderly. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1121947. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1121947
28. Pilotto A, Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (21): 6364-6373.
29. Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В., Ляшенко Г.А. Этиопатогенез эрозивно-язвенных процессов в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у больных пожилого и старческого возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 4, № 116. – С.48–52. [Chernekhovskaya NE, Povalyaev AV, Lyashenko GA. Etiopatogenez erozivno-yazvennyh processov v pishchevode, zheludke i dvenadcatiperstnoj kishke u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Etiology and pathogenesis gastro-duodenales ulcerative lesions in elderly]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015; 4 (116): 48-52. (In Russ.)].
30. Pilotto A, Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (21): 6364-6373.
31. Липатова Т.Е., Тюльтеява Л.А., Исламова Е.А., [и др.]. Язвенная болезнь у женщин и мужчин: клинические, эндоскопические и морфофункциональные особенности у молодых и пожилых пациентов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, №1. – С. 164-167. [Lipatova TE, Tyulytaeva LA, Islamova EA, et al. Yazvennaya bolezny' u zhenshchin i muzhchin: klinicheskie, endoskopicheskie i morfofunkcional'nye osobennosti u molodyh i pozhilyh pacientov [Peptic ulcer in women and men: clinical, endoscopic and morphofunctional features in young and elderly patients]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2020; 16 (1): 164–167.
32. Нишанов Ф.Н., Абдуллажанов Б.Р., Нишанов М.Ф., [и др.]. Язвенные гастродуоденальные кровотечения у пожилых // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – № 2. – С. 44–48. [Nishanov FN, Abdullazhanov BR, Nishanov MF, et al. Yazvennye gastroduodenal'nye krvotocheniya u pozhilyh [Ulcerative gastroduodenal bleeding in the elderly]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny* [Journal of Theoretical and Clinical Medicine]. 2018; 2: 44–48. (In Russ.)].
33. Полозова Э.И., Скворцов В.В., Трохина И.Е., Неведов Н.С. Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах // Медицинский совет. – 2021. – №5. – С.38–44. [Polozova EI, Skvorcov VV, Trohina IE, Nefedov NS. Osobennosti techeniya yazvennoj bolezni zheludka v raznyh vozrastnyh gruppah [Features of the course of gastric ulcer in different age groups]. *Medicinskij sovet* [Medical Council]. 2021; 5: 38–44. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-38-44
34. Плотникова Е.Ю., Вологжанина Л.Г., Короткевич А.Г., Грачева Т.Ю. Гастроэнтеропротекция при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Вып. 169, №9. – С.17-26. [Plotnikova EYu, Vologzhanina LG, Korotkevich AG, Gracheva TYu. Gastroenteroprotekciya pri lechenii erozivno-yazvennyh porazhenij zheludka i tonkoj kishki [Gastroprotection in the treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and small intestine]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2019; 169 (9): 17-26. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-17-26
35. Власова Т.В., Шкарин В.В., Горбунова М.Л., [и др.]. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, №6. – С.1012-1019. [Vlasova TV, Shkarin VV, Gorbunova ML, et al. Komorbidnost' v klinicheskoy kartine vnutrennih boleznej: fokus na simptomaticheskie gastroduodenal'nye yazvy [Comorbidity in the clinical presentation of internal diseases: focus on symptomatic gastroduodenal ulcer]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan medical journal]. 2017; 98 (6): 1012-1019. (In Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2017-1012
36. Chang YW. Non-Helicobacter pylori, non-steroidal anti-inflammatory drug peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016; 67 (6): 313-317. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.6.313
37. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8 (4): 371–395. DOI: 10.1177/2050640620916681
38. Саенко А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., [и др.]. Особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с мезентериальным атеросклерозом // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, №8. – С.41–50. [Saenko AA, Dolgushina AI, Fokin AA, et al. Osobennosti yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u bol'nyh s mezenterial'nym aterosklerozom [Features of stomach and duodenum peptic ulcer in patients with mesenteric atherosclerosis]. *Medicinskij sovet* [Medical Council]. 2023; 17 (8): 41–50. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2022-035
39. Селянина А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., [и др.]. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей: данные ретроспективного анализа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, №2. – С.2990. [Seljanina AA, Dolgushina AI, Fokin AA, et al. Porazhenie verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u pacientov s aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej: dannye retrospektivnogo analiza [Upper gastrointestinal lesions in patients with lower extremity peripheral artery disease: data from a retrospective analysis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2022; 21 (2): 2990. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2990
40. Максин А.А., Смолькина А.В., Шабаетв Р.М., [и др.]. Гастродуоденальные заболевания у больных критической ишемией нижних конечностей // Журнал МедиАль. – 2012. – №1, часть 4. – С.2. [Maksin AA, Smol'kina AV, Shabaev RM, et al. Gastroduodenal'nye zabollevaniya u bol'nyh kriticheskoy ishemiej nizhnih konechnostej [Gastroduodenal diseases in patients with critical ischemia of the lower extremities]. *Zhurnal MediAl'* [Magazine MediAl]. 2012; 1 (4): 20. (In Russ.)].
41. Шабаетв Р.М., Смолькина А.В., Зайцев А.В., [и др.]. Синдром острого повреждения желудка у больных критической ишемией нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2, часть 1. – С.22–29. [Shabaev RM, Smol'kina AV, Zajcev AV, et al. Sindrom ostrogo povrezhdeniya zheludka u bol'nyh kriticheskoy ishemiej nizhnih konechnostej [Syndrome of acute lesion of the stomach of patients with critical ischemia of the lower extremities]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015; 2 (1): 22–29. (In Russ.)].

42. Мельников М.В., Сабодаш В.Б., Апресян А.Ю. Состояние слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных периферическим атеросклерозом // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №2 (часть 1). – С. 117–120. [Melnikov MV, Sabodash VB, Apresyan AYU. Sostoyaniye slizistoy obolochki proksimal'nyh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh perifericheskim aterosklerozom [The state of mucous membrane of the stomach and the duodenum in patients with obliterating atherosclerosis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2013; 2 (1): 117–120. (In Russ.)].
43. Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, et al. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs*. 2004; 64 (23): 2619–27. DOI: 10.2165/00003495-200464230-00001
44. Wunker C. The diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a review. *Consultant*. 2018; 58 (1): 10–16.
45. Nguyen TNM, Sha S, Chen LJ, et al. Strongly increased risk of gastric and duodenal ulcers among new users of low-dose aspirin: results from two large cohorts with new-user design. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 56 (2): 251–262. DOI: 10.1111/apt.17050
46. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: A position paper of national association of hospital cardiologists (anmco) and the italian association of hospital gastroenterologists and endoscopists (aigo). *Eur J Intern Med*. 2020; 85: 1–13. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.014
47. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, et al. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med*. 2016; 129 (9): 1002–1005. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042
48. Luo YR, Goodnough R, Menza R, et al. A case of unexplained duodenal ulcer and massive gastrointestinal bleed. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 188–190. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.037
49. Vega-Morales D, Pérez-Luna IRM, Aguirre-García VA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. Agreement with safe prescription recommendations according to cardiovascular and gastrointestinal risks. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; 17 (9): 499–503. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.010
50. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022; 150: 112958. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112958
51. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (2): 131–134. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039
52. Балабанцева А.П., Кляритская И.Л., Остапенко А.И. Сочетанные НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: частота, клинико-эндоскопические особенности, тактика лечения // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2020. – №1 (1). – С.64–69. [Balabantseva AP, Klyaryts'kaya IL, Ostapenko AI. Sochetannyye NPVP-inducirovannyye porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta: chastota, kliniko-endoskopicheskiye osobennosti, taktika lecheniya [Combined nsaid-induced lesions of the gastrointestinal tract: frequency, clinical and endoscopic features, treatment]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki* [South Russian Journal of Therapeutic Practice]. 2020; 1 (1): 64–69. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-1-64-69
53. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18; 380 (16): 1509–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
54. Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС // *Доктор.Ру*. – 2019. – № 2 (157). – С.6–11. [Kozlovskaya IL, Lopuhova VV, Bulkina OS, Karpov YuA. Novyye evropejskiye rekomendacii po miokardial'noj revaskulyarizacii: pozicii ChKV pri stabil'noj IBS [New European recommendations for myocardial revascularization: positions of PCI in stable coronary artery disease]. *Doctor Ru* [Doctor Ru]. 2019; 2 (157): 6–11. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-6-11
55. Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю., [и др.]. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // *РКЖ*. – 2020. – №11. – С. 251–310. [Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, et al. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy [Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 4103 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103
56. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, et al. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (23 Pt A): 2915–2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.057
57. Li M, Liu R, Wu Y. Randomised controlled trial of early magnetically controlled capsule endoscopy for the prevention of gastrointestinal bleeding in patients at high bleeding risk scheduled for percutaneous coronary intervention: MACE-GPS study protocol. *BMJ Open*. 2024 Jan 22; 14 (1): e077852. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077852
58. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020 May 19; 141 (20): 1618–1627. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534
59. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019; 140 (23): 1921–1932. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308
60. Zhuang XD, Long M, Li CL, et al. Efficacy and safety of low-dose clopidogrel after 12-month dual antiplatelet therapy for patients having drug-eluting stent implantation. *J Thorac Dis*. 2014; 6 (5): 459–465. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.23
61. Tillman H, Johnston SC, Farrant M, et al. Risk for major hemorrhages in patients receiving clopidogrel and aspirin compared with aspirin alone after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: a secondary analysis of the POINT randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76 (7): 774–782. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0932
62. He C, Li Y, Jiang X, et al. Progression of Gastrointestinal Injury During Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: A Secondary Analysis of the OPT-PEACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1; 6 (11): e2343219. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43219
63. Shen Z, Qiu B, Chen L, et al. Common gastrointestinal diseases and chronic obstructive pulmonary disease risk: a bidirectional Mendelian randomization analysis. *Front Genet*. 2023 Nov 16; 14: 1256833. DOI: 10.3389/fgene.2023.1256833
64. Wang L, Cai Y, Garssen J, et al. The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am*

- J Respir Crit Care Med. 2023 May 1; 207 (9): 1145-1160. DOI: 10.1164/rccm.202206-1066TR
65. Fagundes FL, Pereira QC, Zarricueta ML, Dos Santos RC. Malvidin Protects against and Repairs Peptic Ulcers in Mice by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*. 2021 Sep 23; 13 (10): 3312. DOI: 10.3390/nu13103312
  66. Pérez S, Taléns-Visconti R, Rius-Pérez S, et al. Redox signaling in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar; 104: 75-103. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.048
  67. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014 Apr; 94 (2): 329-54. DOI: 10.1152/physrev.00040.2012
  68. Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27; 72: 119-134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707
  69. Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019 Oct 2; 367: I5495. DOI: 10.1136/bmj.I5495
  70. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013; 45: 291-300.
  71. Bordin DS, Livzan MA, Gaus OV, et al. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 29; 13 (13): 2220. DOI: 10.3390/diagnostics13132220
  72. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Nissaisorakarn P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and end-stage renal disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 28; 23 (8): 1497-1506. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1497
  73. Kalman RS, Pedrosa MC. Evidence-based review of gastrointestinal bleeding in the chronic kidney disease patient. *Semin Dial*. 2015 Jan-Feb; 28 (1): 68-74. DOI: 10.1111/sdi.12301
  74. Kaur A, Baqir SM, Jana K, Janga KC. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients with End-Stage Renal Disease: The Link between Gut, Heart, and Kidneys. *Gastroenterol Res Pract*. 2023 May 8; 2023: 9986157. DOI: 10.1155/2023/9986157
  75. Mitic BP, Dimitrijevic ZM, Hosokawa K, et al. Platelet thrombus formation in patients with end-stage renal disease before and after hemodialysis as measured by the total thrombus-formation analysis system. *Int Urol Nephrol*. 2022 Oct; 54 (10): 2695-2702. DOI: 10.1007/s11255-022-03184-7
  76. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Nissaisorakarn P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and end-stage renal disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 28; 23 (8): 1497-1506. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1497
  77. Shin SP, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2019 Nov 15; 13 (6): 628-641. DOI: 10.5009/gnl18517.
  78. Zizzi CF, Pellicano R, Biancone L. The relationship between *Helicobacter pylori* and chronic kidney disease: update 2020. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Dec; 66 (4): 343-349. DOI: 10.23736/S1121-421X.20.02729-4
  79. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.94–104. [Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postkovidnyy sindrom: mul'tisistemnyye «defitsity» [Post-covid syndrome: multisystem «de cits»]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (6): 94–104. (In Russ)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14 (6).94-104
  80. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term gastrointestinal outcomes of COVID-19. *Nat Commun*. 2023 Mar 7; 14 (1): 983. DOI: 10.1038/s41467-023-36223-7
  81. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar; 21 (3): 133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
  82. Al-Aly Z, Agarwal A, Alwan N, Luyckx VA. Long COVID: long-term health outcomes and implications for policy and research. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Jan; 19 (1): 1-2. DOI: 10.1038/s41581-022-00652-2
  83. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022; 375: 1122–1127. DOI: 10.1126/science.abm8108
  84. Shih AR, Misdradi J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2023 Feb; 132:39-55. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.07.006
  85. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020 Nov 3; 324 (17): 1723-1724. DOI: 10.1001/jama.2020.19719
  86. Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022 Mar; 71 (3): 544-552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989
  87. Wang B, Zhang L, Wang Y, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 29; 7 (1): 143. DOI: 10.1038/s41392-022-00986-0
  88. Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19: 345–346. DOI: 10.1038/s41575-022-00611-z
  89. Marzoug BA. Gastrointestinal Tract and Kidney Injury Pathogenesis in Post-COVID-19 Syndrome. *Curr Diabetes Rev*. 2024; 20(4): e051023221787. DOI:10.2174/0115733998250889230919185305
  90. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022 Feb; 23 (2): 210-216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
  91. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022; 23: 194–202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y
  92. Goh D, Lim JCT, Fernaindez SB, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol*. 2022 Sep 5; 13: 939989. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939989
  93. Cheung CCL, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022 Jan; 71 (1): 226-229. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280
  94. Merdad GA, Seadawi LE, Mustafa AA. Peptic ulcer associated with COVID-19 in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021 Sep; 42 (9): 1036-1040. DOI: 10.15537/smj.2021.42.9.20210224
  95. Mauro A, De Grazia F, Lenti MV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 May; 45 (3): 101521. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.025
  96. Safari S, Keyvani H, Malekpour Alamdari N, et al. Abdominal Surgery in Patients With COVID-19: Detection of SARS-CoV-2 in Abdominal and Adipose Tissues. *Ann Surg*. 2020 Sep 1; 272 (3): e253-e256. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004165

97. Melazzini F, Lenti MV, Mauro A, et al. Peptic Ulcer Disease as a Common Cause of Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jul 1; 115 (7): 1139-1140. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000710
98. He L, Zhao W, Zhou W, et al. An Emergency Surgery in Severe Case Infected by COVID-19 With Perforated Duodenal Bulb Ulcer. *Ann Surg.* 2020 Jul; 272 (1): e35-e37. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003958
99. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb; 14 (2): 115-125. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104
100. Heidarpour M, Karami M, Hedayat P, Aminorroaya A. Two rare manifestations of primary hyperparathyroidism: paralysis and peptic ulcer bleeding. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017 Jul 10; 2017: 17-0059. DOI: 10.1530/EDM-17-0059
101. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, et al. Peptic ulcer perforation as the first manifestation of previously unknown primary hyperparathyroidism. *Case Rep Gastroenterol.* 2007 Jun 22; 1 (1): 21-6. DOI: 10.1159/000104224
102. Saleem M, Iftikhar H. A Rare Case of Acetaminophen Toxicity Leading to Severe Kidney Injury. *Cureus.* 2019 Jun 25; 11 (6): e5003. DOI: 10.7759/cureus.5003
103. Perforated gastric ulcer as the initial manifestation of hyperparathyroidism. Castle C, Tietjens J. *BMJ Case Rep.* 2021; 14: 0.
104. Moza D, Dasgupta K, Daskalopoulou S. Hypercalcemia and upper GI symptoms. *Can J Gen Inter Med* 2018; 13. DOI: 10.22374/cjgim.v13i2.224
105. Xie D, Hu K, Xian Y, et al. A life-threatening duodenal ulcer hemorrhage due to previously unknown primary hyperparathyroidism. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018 Aug; 6 (3): 231-233. DOI: 10.1093/gastro/gow029
106. Castle C, Tietjens J. Perforated gastric ulcer as the initial manifestation of hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 13; 14 (4): e240570. DOI: 10.1136/bcr-2020-240570
107. Kamada T, Satoh K, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol.* 2021 Apr; 56 (4): 303-322. DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0
108. Oh DJ, Yoon H, Kim HS, et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroenteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med.* 2022 Nov; 37 (6): 1153-1166. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
109. Shah N, Gossman W. Omeprazole. 2023 Feb 7. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan-. PMID: 30969608
110. Van Diepen S, Coulson T, Wang X, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers in the cardiac surgical population: insights from the PEPTIC trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 Jul 11; 62 (2): ezac124. DOI: 10.1093/ejcts/ezac124
111. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 765-771. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.94
112. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009; 301: 2120-2128. DOI: 10.1001/jama.2009.722
113. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 784-790. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.89
114. Park CH, Kim EH, Roh YH, et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558
115. Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 545-553. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x
116. Tai SY, Chien CY, Wu DC, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2017; 12: e0171006. DOI: 10.1371/journal.pone.0171006
117. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One.* 2015; 10: e0124653. DOI: 10.1371/journal.pone.0124653
118. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 483-490. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.011
119. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017; 152: 706-715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
120. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2022 Nov 5; 400 (10363): 1597-1606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8
121. Kurlander JE, Barnes GD, Fisher A, et al. Association of Antisecretory Drugs with Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Using Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2022 Oct; 135 (10): 1231-1243.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.05.031
122. Yadlapati R. Impact of Helicobacter pylori Eradication on Incidence of Peptic Ulcer Bleeding in Patients Taking Regular Aspirin. *Gastroenterology.* 2023 May; 164 (6): 1017. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.11.047
123. Perisetti A, Sharma P. In older patients receiving aspirin, H pylori eradication reduced hospitalization or death due to peptic ulcer bleeding at 2.5 y. *Ann Intern Med.* 2023 Apr; 176 (4): JC45. DOI: 10.7326/J23-0011
124. Liuzzo G, Patrono C. Helicobacter pylori eradication as a gastroprotective strategy in elderly aspirin-treated subjects: established facts and unanswered questions. *Eur Heart J.* 2023 Mar 1; 44 (9): 711-712. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac808
125. Lee M, Baek H, Park JS, et al. Current Helicobacter pylori infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018 Mar 2; 13 (3): e0193646. DOI: 10.1371/journal.pone.0193646
126. Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G., et al. Coronary artery disease and Helicobacter pylori infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol.* 2016; 223: 711-712. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.011
127. Yang S, Xia YP, Luo XY, et al. Exosomal CagA derived from Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Oct; 135: 40-51. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.07.011
128. Pohjanen VM, Koivurova OP, Niemela SE, Karttunen RA, Karttunen TJ. Role of Helicobacter pylori and interleukin 6-174 gene polymorphism in dyslipidemia: a case-control study. *BMJ Open.* 2016; 6: e009987. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009987
129. Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease – searching for connections.

- World J Cardiol. 2015 Apr 26; 7 (4): 187–203. DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187
130. Tomaszewska A, Gonciarz W, Rechcinski T, et al. Helicobacter pylori components increase the severity of metabolic syndrome and its hepatic manifestations induced by a high fat diet. *Sci Rep*. 2024 Mar 8; 14 (1): 5764. DOI: 10.1038/s41598-024-56308-7
131. Krupa A, Gonciarz W, Rusek-Wala P, et al. Helicobacter pylori Infection Acts Synergistically with a High-Fat Diet in the Development of a Proinflammatory and Potentially Proatherogenic Endothelial Cell Environment in an Experimental Model. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 25; 22 (7): 3394. DOI: 10.3390/ijms22073394
132. Xie Q, He Y, Zhou D, et al. Recent research progress on the correlation between metabolic syndrome and Helicobacter pylori infection. *PeerJ*. 2023 Jul 19; 11: e15755. DOI: 10.7717/peerj.15755
133. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 636–648.
134. Jiang Y, Zhang R, Fang Y, et al. P-CAB versus PPI in the eradication of Helicobacter pylori: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024 May 14; 17: 17562848241241223. DOI: 10.1177/17562848241241223
135. Kim GH. Proton pump inhibitor-related gastric mucosal changes. *Gut Liver* 2021; 15: 646–652.
136. Veettil SK, Sadoyu S, Bald EM, et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes: A systematic umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 1551–1566.
137. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr; 39 (4): 443-453. DOI: 10.1002/phar.2235