



Состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым вирусным гепатитом В

Карасева Е. А. Мартынов В. А., Клочков И. Н., Агеева К. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Для цитирования: Карасева Е. А. Мартынов В. А., Клочков И. Н., Агеева К. А. Состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым вирусным гепатитом В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 19–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-19-24

✉ Для переписки:

Карасева

Елена

Александровна

ekar83@gmail.com

Карасева Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии

Мартынов Владимир Александрович, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии

Клочков Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии

Агеева Кира Александровна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии

Резюме

Актуальность. У больных острым вирусным гепатитом В в период разгара могут развиваться эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые трудно диагностировать клинически.

Цель исследования. изучить различия клинико-лабораторные проявлений острого вирусного гепатита В в зависимости от наличия или отсутствия эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В работе использованы клинико-лабораторные данные и результаты эндоскопического обследования 44 больных ОВГВ. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, дополненное фиброэзофагогастродуоденоскопией (ФЭГДС).

Результаты. Среди 44 пациентов с ОВГВ жалобы диспепсического характера встречались в 79,6% (35 больных) и не зависели от тяжести течения ОВГВ. При (ФЭГДС) больных ОВГВ выявлены различные патологические изменения слизистой оболочки от поверхностных гастритов и гастродуоденитов (61,4%) до эрозивного гастродуоденита и острых язв слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки (38,6%). Эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (СОВОЖКТ) чаще диагностирована в первые 9 дней от начала ОВГВ и являлась острой. Клинически эрозии и язвы СОВОЖКТ при ОВГВ реже, чем неэрозивные гастриты/гастродуодениты сопровождалась такими диспепсическими жалобами как боль в эпигастрии, тошнота, рвота, что исключает диспепсический синдром, как доказательный клинический ориентир в диагностике степени поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Однако, пациенты ОВГВ с эрозивно-язвенными дефектами СОВОЖКТ имели достоверно более высокий уровень АлАТ при поступлении, чем пациенты ОВГВ с гастритами/гастродуоденитами (1860 Ед/л (1030,2889) против 910 Ед/л (325,1749), $p < 0,05$).

Заключение: с целью выявления эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ОВГВ следует проводить ФЭГДС в первые 9 дней болезни при наличии высокой активности АлАТ, что позволит раньше скорректировать тактику ведения больных ОВГВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WLDRKD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-19-24>

Status of the mucosa of the upper gastrointestinal tract in patients with acute viral hepatitis B

E. A. Karaseva, V. A. Martynov, I. N. Klochkov, K. A. Ageeva

Ryazan State Medical University, build. 9, Vysokovoltnaia str., Ryazan, 390026, Russia

For citation: Karaseva E. A., Martynov V. A., Klochkov I. N., Ageeva K. A. Status of the mucosa of the upper gastrointestinal tract in patients with acute viral hepatitis B. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 19–24. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-19-24

✉ **Corresponding author:**

Elena A. Karaseva
ekar83@gmail.com

Elena A. Karaseva, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and phthisiology; ORCID: 0000-0002-1378-046X, SPIN: 3288-9308

Vladimir A. Martynov, doctor of medical science, professor, the Head of the Department of Infectious Diseases and phthisiology; ORCID: 0000-0002-0117-0613

Igor N. Klochkov, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and phthisiology; ORCID: 0000-0002-6613-3258

Kira A. Ageeva, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and phthisiology; ORCID: 0000-0001-8537-7437, SPIN: 8756-3153; Researcher ID: M-9092-2016

Summary

Introduction. Patients with acute viral hepatitis B (AVHB) during the peak may develop erosions and ulcers of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, which are difficult to diagnose clinically.

Aim. The differences in clinical and laboratory manifestations of acute viral hepatitis B, depending on the presence or absence of erosive and ulcerative defects of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract has studied.

Materials and methods. The work used clinical and laboratory data and the results of endoscopic examination of 44 patients with AVHB. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, supplemented by fibroesophago-gastroduodenoscopy (FEGDS).

Results. Among 44 patients with AVHB, complaints of a dyspeptic character occurred in 79.6% (35 patients) and did not depend on the severity of the course of AVHB. FEGDS of patients with AVHB revealed various pathological changes in the mucous membrane from superficial gastritis and gastroduodenitis (61.4%) to erosive gastroduodenitis and acute ulcers of the mucous membrane of the duodenal bulb (38.6%). Erosive and ulcerative defects of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract (MMUGIT) were more often diagnosed in the first 9 days from the onset of AVHB and was acute. Erosions and ulcers of the GIT tract with AVHB were less often than non-erosive gastritis/gastroduodenitis accompanied by such dyspeptic complaints as epigastric pain, nausea, and vomiting, which excludes dyspeptic syndrome as an evidence-based clinical landmark in diagnosing the degree of damage to the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract. However, patients with AVHB with erosive and ulcerative defects of the MMUGIT had a significantly higher level of ALT at admission than patients with EVHV with gastritis/gastroduodenitis (1860 U/l (1030.2889) vs. 910 U/l (325.1749), $p < 0.05$).

Conclusion: In order to identify erosive-ulcerative defects of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract in patients with AVHB the FEGDS should be performed in the first 9 days of the disease in the presence of high ALT activity, which will allow to correct the tactics of managing patients with AVHB earlier.

Keywords: acute viral hepatitis B, mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, acute erosions and ulcers

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Острые вирусные гепатиты составляют высокий процент случаев среди всех заболеваний печени. В целом острый вирусный гепатит В встречается в 12% случаях среди впервые выявленных случаев острого вирусного гепатита и занимает второе место после острого вирусного гепатита Е [1, 2].

Особенно эта тенденция видна в странах где отмечается низкий уровень вакцинации.

Несмотря на значимое снижение доли острого вирусного гепатита В на фоне массовой вакцинации, в целом выявление в России этой инфекции сохраняется и в 2020 году привела к экономиче-

скому ущербу в 127 476,3 тыс.рублей. Также следует учитывать, что общая заболеваемость при снижении вакцинопрофилактики может вернуться к прежним высоким уровням, что приведет к возвращению ряда нерешенных проблем острого вирусного гепатита В [3, 4].

Хорошо известно, что являясь гемоконтактным гепатитом, острый вирусный гепатит В имеет длительный инкубационный период, и в 70% острый процесс протекает в безжелтушных формах. В таких случаях диспепсическая и астеновегетативная симптоматика выходит на первый план [5].

В целом диспепсия часто появляется в качестве симптома среди пациентов с острыми гепатитами. Причинами некоторые авторы видят нарушение моторики, другие указывают на повышение концентрации бомбезина и холецистокина, факторов клеточного роста и регуляторов пищеварения, которые в острой фазе гепатитов могут влиять на формирование диспепсической симптоматики [6, 7].

Также нередко в острую фазу инфекционных заболеваний отмечаются воспалительные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта с формированием эрозивных дефектов [8]. В патогенезе острых вирусных гепатитов также может формироваться воспалительная и эрозивно-язвенная патология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [9]. Сходные изменения могут формироваться и при ОБГВ и также приводить к диспепсической симптоматике.

Симптоматические пептические язвы чаще всего проявляются болью в эпигастриальной области или вызванным пищей дискомфортом и чувством полноты в эпигастрии, ранним чувством насыщения и тошнотой [10].

Материалы и методы

В исследование были включены 44 больных острым вирусным гепатитом В. У 13 пациентов (29,6%) отмечалось легкое течение ОБГВ, у 17 (38,6%) – среднетяжелое, у 14 (31,8%) – тяжелое. Мужчины составили 43% (19 пациентов), женщины – 67% (25 пациентов). Все пациенты подписали информированное согласие и в первые сутки госпитализации проводили фиброэзофагогастроскопию (ФЭГДС) по стандартной методике. При выявлении эрозивных или язвенных дефектов у обследованных проводился ФЭГДС контроль через 7–10 дней. Также у пациентов тщательно собирался анамнез с прицельным поиском диспепсической симптоматики (а именно уточнялось наличие болей в эпигастрии, тошноты, рвоты, снижения аппетита), проводились рутинные обследования и лечения согласно клиническим рекомендациям ведения пациентов с острым вирусным гепатитом В (ГВ) у взрослых. Для оценки изменений биохимических параметров в груп-

В целом у пациентов с диспепсией различные воспалительные и эрозивные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречается от 22% до 42% случаев. При этом эрозивные изменения выявляются в 10% случаев [11, 12].

Эрозии верхних отделов пищеварительного тракта часто протекают бессимптомно. Так, по данным Lu C. L. с соавторами [13] бессимптомные эрозии и язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта приходится до 70% случаев. При этом манифестироваться они могут сразу в виде осложнений – кровотечения или перфорации, что будет требовать неотложных мероприятий. [14].

Естественно диагностика острых эрозий и язв требуется в ранних этапах, для предотвращения развития осложнений, однако частота и характер изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с острым вирусным гепатитом В мало изучен.

Цели исследования: изучить различия клинико-лабораторные проявлений острого вирусного гепатита В в зависимости от наличия или отсутствия эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Задачи:

1. определить частоту выявления эрозивно-язвенных дефектов верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с ОБГВ
2. выявить основные особенности клинико-лабораторных проявлений у больных ОБГВ в зависимости от наличия или отсутствия эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

пах пациентов с эрозивно-язвенными дефектами слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта были взяты основные показатели функционального состояния печени (уровни АлАТ, АсАТ, общего билирубина, прямого и непрямого).

Расчеты проводились на портативном мультимедийном компьютере DELL 500 с применением программы Biostatistica. Для описания количественных параметров использовались значения медианы, 1 и 3 квартили – Me (Q1; Q3), качественных показателей – значения доли. Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводилось с использованием критерия Манна-Уитни (для независимых групп). При сравнении качественных показателей использовали χ^2 Пирсона, а также расчет отношения риска с определением 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

У обследованных больных острым вирусным гепатитом В эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки ВОЖКТ были диагностированы у 38,6%

(17 из 44 пациентов). ФЭГДС картина у остальных 27 из 44 пациентов (61,4%) соответствовала картине неэрозивных гастритов/гастродуоденитов.

Рисунок 1.
Распределение
патологии СОВОЖ
среди пациентов
ОВГВ до 9 дня
и в более поздние
сроки

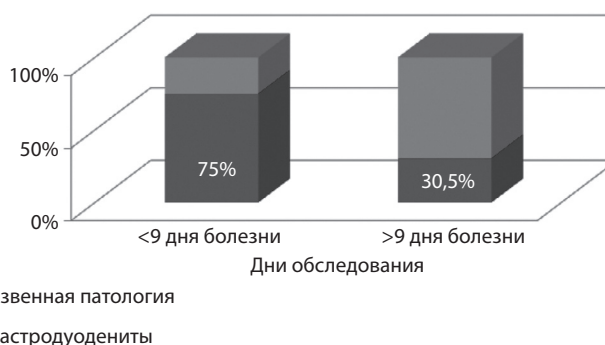


Таблица 1.
Основные клинико-
лабораторные
различия
пациентов с ОВГВ
в периоде разгара
при наличии
эрозивно-язвенной
патологии верхних
отделов желудочно-
кишечного тракта
и без нее.

Примечания:

*Статистически
значимый уровень
различий, n – число
пациентов, Me(Q1,
Q3) – медиана (1 и 3
квартили)

Для количествен-
ных переменных
использовался
критерий Манна-
Уитни манна
Для качественных
параметров – кри-
терий хи-квадрата
Пирсона (χ^2)

Группы	Эрозивно-язвенная патология n=17 I	Без эрозивно-язвенной патологии n=27 II	P _{I-II}
Мужчины, n	11	9	p>0,05
Женщины, n	6	18	p>0,05
Возраст Me (Q1Q3)	29 (21,5 44,5)	26(22,42)	p>0,05
Боли в эпигастрии*, n	7	21	p<0,05
Тошнота*, n	8	22	p<0,05
Рвота*, n	1	13	p<0,05
Снижение аппетита, n	13	18	p>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л Me (Q1Q3)	164,5(89,5 206)	128(98,178.5)	p>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л Me (Q1Q3)	115 (71, 162)	92(64, 141,5)	p>0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л Me (Q1Q3)	28,5 (18,5 40,5)	27 (21, 36,5)	p>0,05
АлАТ, Ед/л Me (Q1Q3)*	1860(1030,2889)	910(325,1749)	p<0,05
АсАТ, Ед/л Me (Q1Q3)	1100(510,1890)	545(174,1213)	p>0,05

Среди пациентов, которым ФЭГДС проводилось в первые 9 дней от начала клинических проявлений острого вирусного гепатита В, эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречались в 2,4 раза чаще, чем у пациентов которым эндоскопическое обследование проводилось позже. Так у 6 из 8 больных ОВГВ, обследованных в первые 9 дней были выявлены эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки ВОЖКТ, в более поздние строки они выявлены у 11 пациентов из 36, $\chi^2=3,74$, $p<0,05$ (рисунок 1).

Эрозии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у обследованных пациентов с ОВГВ выявлялись как изолированно в желудке или двенадцатиперстной кишке, так и имели сочетанную локализацию, сразу в двух анатомических областях. Размеры эрозий варьировали от точечных до 0,3 см в диаметре. Язвенные дефекты локализовались только в луковице двенадцатиперстной кишке. Они имели визуальные размеры от 0,3 до 0,5 см в диаметре глубиной до 0,3 см. Кровотечений из имеющихся дефектов на момент обследования выявлено не было. При проведении повторного ФЭГДС исследования имеющиеся дефекты слизистой оболочки заэпителизировались на фоне протективной терапии.

Частота выявления эрозий и язв слизистой оболочки ВОЖКТ не имели значимых статистических

различий в зависимости от тяжести течения основного заболевания и встречались у 46% пациентов с легким течением, у 47% – со среднетяжелым течением, у 21% – с тяжелым течением ОВГВ.

Анализируемые клинико-лабораторные различия в группах исследуемых больных ОВГВ с наличием эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки ВОЖКТ и без них представлены в таблице 1.

В целом на момент госпитализации жалобы диспепсического характера встречались у 79,8% обследуемых (35 из 44 пациентов). Отмечались жалобы на боль в эпигастриальной области, тошноту, рвоту, снижение аппетита.

При этом тошнота, рвота, боли в эпигастрии у пациентов ОВГВ, имеющих эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречались реже, пациентов с неэрозивными гастритами/гастродуоденитами (таблица 1).

Анализ исследуемых лабораторных показателей выявил более высокий уровень АлАТ среди пациентов с эрозивно-язвенными дефектами слизистой оболочки ВОЖКТ, чем у больных без выявленных эрозий и язв (таблица 1).

Более детальное изучение показало, что пациенты с ОВГВ, имеющие на момент госпитализации уровень АлАТ больше 1800 Ед/л, чаще имели эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (таблица 2).

Таблица 2.
Риск развития
острых эрозий
и язв СОВОЖКТ
в зависимости от
уровня АлАТ
Примечание:
отношение риска
с определением
95% доверитель-
ного интервала

ФЭГДС картина	Эрозивно-язвенная патология есть	Эрозивно-язвенной патологии нет	95% (ДИ)
Уровень АлАТ, Ед/л	I	II	
>1800	10	6	(1,186–5,268)
≤1800	7	21	p<0,05

Обсуждение результатов

Таким образом, эрозии и язвы слизистой оболочки ВОЖКТ встречались у наблюдаемых пациентов с острым вирусным гепатитом В в 38,6% случаев. По своим эндоскопическим характеристикам, а также с учетом, того факта, что все эрозии и язвы эпителизировались в течение 10 дней, данные язвы следует отнести к острым. Как известно, на фоне многих заболеваний, в том числе и инфекционных, часто выявляются дефекты слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта [8]. Ряд исследователей склонны считать причиной формирования таких изменений – нарушение кровообращения и ишемизацию подслизистого слоя [16,17]. Причинами которой, может служить включение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ранних стадиях острого вирусного гепатита В или непосредственное изменение микроциркуляции с усилением явлений адгезии, закономерно возникающих при стрессовых состояниях [18, 19].

Также следует отметить, что высокие уровни маркеров цитолитической активности по данным экспериментальных работ на животных ча-

сто встречались при наличии язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и нормализовались к моменту эпителизации язв [20, 21]. Возможно, повышение уровня АлАТ и АсАТ, как проявления разрушения гепатоцитов является закономерным проявлением наличия эрозивных изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта или наоборот является косвенной причиной их образования. Все это, однако, требует более детального изучения.

В нашем исследовании также выявлено, что у пациентов ОБГВ в периоде разгара при наличии эрозивно-язвенной патологии СОВОЖКТ имеет место некоторая сниженная диспепсическая симптоматика. Выявленные особенности в целом подтверждаются мировыми данными о малой симптоматике острых эрозий и язв слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Естественно такая скудная картина затрудняет клиническую диагностику данных патологических изменений СОВОЖКТ у пациентов с острым вирусным гепатитом В и ставит на первый план инструментальные методы обследования.

Заключение

Выявленные более высокие уровни АлАТ у пациентов ОБГВ в разгаре заболевания позволяют определить группу пациентов, к которым следует применять дополнительные эндоскопические обследования, особенно в первые 9 дней от начала заболевания, для исключения наличия эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ранней коррекции терапевтической тактики.

Литература | References

1. Desai H.D., et al. Clinical-biochemical profile and etiology of acute viral hepatitis in hospitalized young adults at tertiary care center. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jan 28;9(1):247–252. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_727_19.

2. Hossain M.S., et al. Prevalence of Serological Markers of Viruses in Patients of Acute Hepatitis. *Mymensingh Med J*. 2019 Apr;28(2):278–285. PMID: 31086138.

3. Khantimirova L. M., Kozlova T. Yu., Postnova E. L., Shevtsov V. A., Rukavishnikov A. V. Retrospective Analysis of Viral Hepatitis B Incidence in Russia from 2013 to 2017 in the Context of Preventive Vaccination. *БИОпрепараты. Профилактика, Диагностика, Лечение*. 2018;18(4):225–235. (In Russ.) doi: 10.30895/2221–996X-2018–18–4–225–235.

Хантимирова Л. М., Козлова Т. Ю., Постнова Е. Л., Шевцов В. А., Рукавишников А. В. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г.

в аспекте вакцинопрофилактики.// БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18. – № 4. – С. 225–235. doi: 10.30895/2221–996X-2018–18–4–225–235.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report]. Moscow. Federal Service for Supervision of Consumer Protection and Human Welfare Publ., 2021. 256 p. (In Russ.)

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.

5. Liaw, Yun-Fan MD* et al. Clinical and Virological Course of Chronic Hepatitis B Virus Infection With

- Hepatitis C and D Virus Markers. *American Journal of Gastroenterology*. 1998 March;93(3):354–359. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00354.x.
6. Budillon G., et al. Gastrointestinal peptide hormones in acute viral hepatitis. *Ital J Gastroenterol*. 1996 Feb-Mar;28(2):86–90. PMID: 8782000.
 7. Portincasa P., et al. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A. *Eur J Clin Invest*. 2001 Jul;31(7):617–22. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00834.x.
 8. Klochkov I.N., Martynov V. A. Clinical and morphological characteristics of alterations of mucous membrane of the upper sections of the gastrointestinal tract in patients with tularemia. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):229–238. (In Russ.) doi:10.23888/HMJ202082229–238.
Клочков И. Н., Мартынов В. А. Клинико-морфологическая характеристика изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных туляремией // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, № 2. С. 229–238. doi:10.23888/HMJ202082229–238.
 9. Karaseva E. A., Martynov V. A., Zhdanovich L. G., Ageeva K. A. Dyspepsia syndrome and pathological changes of the upper gastrointestinal mucosa in patients with acute viral hepatitis A and B. *Bulletin of Medical Science*. 2019;14(2):70–73. (In Russ.)
Карасева Е. А. Мартынов В. А., Жданович Л. Г., Агеева К. А. Синдром диспепсии и патологические изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острыми вирусными гепатитами А и В // Бюллетень медицинской науки 2019. № 2 (14). С. 70–73.
 10. Barkun A., Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2010 Apr;123(4):358–66.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.031.
 11. Andrabi R.U.S., et al. Endoscopic Findings in Persistent Dyspepsia in Secondary Care Hospital Setting in North Kashmir. *J Assoc Physicians India*. 2019 Sep;67(9):46–49. PMID: 31561689.
 12. Abdeljawad K., Wehbeh A., Qayed E. Low Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Outpatients with Dyspepsia. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3543681. doi: 10.1155/2017/3543681.
 13. Lu C.L., et al. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to “silence”, and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jul;60(1):34–8. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01311-2.
 14. Tamura H., et al. Fulminant hepatitis complicated by small intestine infection and massive hemorrhage. *J Gastroenterol*. 1998 Jun;33(3):412–8. doi: 10.1007/s005350050105.
 15. Zimmerman Ya. S. Gastroduodenal’nye erozii: sovremennoe sostoyanie problemy. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012; 90(1):17–24. (In Russ.)
Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозии: современное состояние проблемы // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 1. – С. 17–24.
 16. Terdiman J.P., Ostroff J. W. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: a case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med*. 1998 Apr;104(4):349–54. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00055-2.
 17. Liu Z., Tan M., Qiu D., Liu L. [The relationship between hepatitis B and renin-angiotensin-aldosterone system]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1991 Sep;22(3):303–6. Chinese. PMID: 1748416.
 18. Smolyakov Y. N., Kuznik B. I., Kalashnikova S. A., et al. Adaptation reactions of hemodynamic systems on artificially modulated stress in healthy individuals. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(4): 443–450. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274443–450.
Смоляков Ю. Н., Кузник Б. И., Калашникова С. А., и др. Адаптационные реакции гемодинамических систем на искусственно модулированный стресс у здоровых субъектов // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2019. – Т. 27. – № 4. – С. 443–450. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274443–450
 19. Choi J.I., et. al. Effect of fucoidan on aspirin-induced stomach ulceration in rats. *Chem Biol Interact*. 2010 Jan 5;183(1):249–54. doi: 10.1016/j.cbi.2009.09.015.
 20. Salga M.S., Ali H. M., Abdulla M. A., Abdelwahab S. I. Gastroprotective activity and mechanism of novel dichlorido-zinc(II)-4-(2-(5-methoxybenzylideneamino) ethyl)piperazin-1-iumphenolate complex on ethanol-induced gastric ulceration. *Chem Biol Interact*. 2012 Jan 25;195(2):144–53. doi: 10.1016/j.cbi.2011.11.008.