

А. С. Рудой<sup>1</sup>, А. М. Урываев<sup>1</sup>, В. В. Валувич<sup>2</sup>, И. П. Реуцкий<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ <sup>13</sup>C УРЕАЗНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»<sup>1</sup>  
ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ»<sup>2</sup>

<sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест (УДТ) является простым, неинвазивным и надежным методом для диагностики инфицированности *H. pylori*. Однако результаты УДТ могут искажаться при измерении уреазной активности *H. pylori* различными способами и/или при изменении pH желудочного сока. В данной статье представлены результаты сравнения модификаций методики проведения УДТ с применением в качестве растворителей уреазы апельсинового сока (pH = 4,2) и лимонной кислоты (pH = 2,5) со стандартным методом проведения УДТ, где используется в качестве растворителя воду, а также с «золотым стандартом» диагностики инфицированности *H. pylori* – гистологическим методом. Показано, что раствор с лимонной кислотой может считаться предпочтительным при проведении УДТ.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, скрининг, уреазный дыхательный тест, лимонная кислота.

A. S. Rudoy, A. M. Uryaev, V. V. Valuevich, I. P. Reuckiy

## CITRIC ACID AS A TEST MEAL FOR THE <sup>13</sup>C UREA BREATH TEST APPLICATION

<sup>13</sup>C-urea breath test (UBT) is a simple, non-invasive and reliable method for the diagnosis of *H. pylori* – infection. However, the results may be distorted by change in the *H. pylori* urease activity and gastric acidity. The article presents results of comparison of UBT modifications and as a «gold standard» of diagnosis – a histological method. As solvents used urease orange juice (pH = 4,2) and citric acid (pH = 2,5). It has been shown that the citric acid solution can be regarded as advantageous when carrying out UBT.

**Key words:** chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, screening, urea breath test, citric acid.

**Актуальность.** Актуальность проблемы хеликобактериоза, разработки новых методов его диагностики и терапии обусловлены широкой распространенностью, клинической и социально-экономической значимостью заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекцией. В Республике Беларусь (РБ) согласно эпидемиологических исследований распространенность инфицированности *H. pylori* у взрослых при наличии гастроэнтерологической симптоматики по различным данным выявляется с частотой от 60% до 94% [14, 13, 15]. У детей и подростков эпидемиологический показатель частоты *H. pylori*-инфекции достигает 52% [16], у лиц призывного возраста (22,2 ± 1,4 года) – 55,6% [18], у военнослужащих по призыву первого года службы (возраст 18–26 лет) с симптомами желудочной диспепсии – 53,6% [19], среди курсантов и слушателей военно-медицинского факультета в УО БГМУ без симптомов диспепсии – 45,2%, варьируя в зависимости от сопутствующих проявлений наследственных нарушений соединительной ткани – от 33% до 82% (в среднем 55,2%) [17].

Открытие в 1983 году *H. pylori* инфекции кардинально изменило представления о патогенезе хронического гастрита (ХГ) и язвенной болезни (ЯБ) с доказательством ведущей роли микроорганизма в усилении факторов агрессии и уменьшении активности факторов защиты при органических и функциональных заболеваниях желудка. В 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC) ВОЗ относит *H. pylori*-инфекцию к канцерогенам 1 группы, что внесло существенный вклад в концепцию канцерогенеза желудка.

Таким образом, распространенность и значимость *H. pylori*-инфекции предопределяет актуальность её ранней диагностики. В настоящее время предложено большое количество различных методов выявления *H. pylori* – ин-

фекции, каждый из них имеет свои преимущества, недостатки и показания к применению [7].

В соответствии с рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации диагностика *H. pylori* инфекции должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме инфицированных лиц. Данным требованиям удовлетворяют дыхательные тесты, основанные на гидролизе мочевины, меченной стабильным <sup>13</sup>-ым изотопом углерода, под действием уреазы, вырабатываемой *H. pylori*. В частности, в настоящее время разработан метод диагностики инфицированности человека бактериями *H. pylori* – <sup>13</sup>C – уреазный дыхательный тест (УДТ) [4]. Методам с применением стабильных изотопов в последние годы уделяется значительное внимание. Преимущество использования стабильных изотопов вполне очевидно – это их полная безопасность, они не радиоактивны и не токсичны. Благодаря высокому уровню чувствительности современной аналитической техники для проведения клинических исследований достаточно очень малого количества препарата, меченного стабильными изотопами. Применяемые дозы препаратов сопоставимы по содержанию стабильных изотопов с поступлением их в организм естественным путем вместе с пищей, водой, воздухом. Однако, при рутинном применении метода на практике проявилась проблема возникновения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, возникающих в результате изменения уреазной активности *H. pylori*, вследствие действия различных факторов, таких как: антибиотики (амоксциллин, кларитромицин и др.), блокаторы протонной помпы (БПП), антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, препараты висмута, противовоспалительные препараты (НПВС), а также курение, использование жевательной резинки, содержащей карбамид.

Ложноотрицательные результаты УДТ могут провоцироваться при применении БПП за счет самостоятельного альтернативного рН-зависимого механизма. На фоне использования БПП увеличивается рН желудочного сока, что приводит как к снижению проникновения мочевины непосредственно в *H. pylori*, так и к снижению активности цитоплазматической уреазы *H. pylori*. У ряда НПВС отмечен антибактериальный эффект (не связанный с ингибированием ЦОГ) против *H. pylori* в доступных терапевтических дозах [10]. Противовоспалительные и антацидные свойства висмута субсалицилата, используемые в качестве противовоспалительного и антацидного препарата при многих заболеваниях ЖКТ, также приводят к снижению уреазной активности *H. pylori*. С целью решения данной проблемы – снижения количества ложных результатов, используют модификацию метода УДТ с применением водного раствора лимонной кислоты в качестве разбавителя порошка с мочевиной. Более того, ряд авторов сообщают, что это может привести к компенсации негативного влияния БПП на уреазную активность *H. pylori* [2, 9].

Небольшое количество исследований в данной области в виду относительной «молодости» данного метода ставит разработку данной проблемы в разряд актуальных.

**Цель исследования:** определить целесообразность применения раствора лимонной кислоты в сравнении с апельсиновым соком или стандартным водным раствором в качестве растворителей мочевины при проведении  $^{13}\text{C}$ -УДТ при оценке инфицированности *H. pylori*.

**Материал и методы.** У 30 мужчин ( $20 \pm 1,8$  лет) с явлениями функциональной диспепсии для выявления инфекции *H. pylori* последовательно в три этапа выполнялись УДТ с последующим гистологическим исследованием биоптатов желудка. УДТ проводился натощак трижды в течение 3-х последовательных дней. В первый день пациенты принимали внутрь 75 мг  $^{13}\text{C}$ -меченной мочевины, разведенной в 100 мл воды (рН = 7,0 – опытная группа в 1-й день исследования (контроль) – № 1). Во второй день тест-напиток включал 75 мг  $^{13}\text{C}$ -меченной мочевины и 1 г лимонной кислоты (рН = 2,5 – опытная группа во 2-й день исследования – № 2), разведенных в 100 мл воды, в третий день тест-напиток включал 75 мг  $^{13}\text{C}$ -меченной мочевины, разведенных в 100 мл апельсинового сока (рН = 4,2 – опытная группа в 3-й день исследования – № 3).

УДТ проводился на аппарате «*HelifANplus*», согласно протоколу исследования. Оценивали  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  (‰) – разницу между относительными величинами изотопического содержания  $\delta^{13}\text{C}$ , получаемыми до принятия субстрата (базальным) и через фиксированный промежуток времени, 30 минут (контрольным). Положительным считался тест при  $\Delta\delta^{13}\text{C} \geq 4\%$ . Распределение данных, отражающих уреазную активность, оценивалось по медиане и интерквартильной широте.

Гастродуоденоскопия проводилась на базе ГУ «432 ГВКМЦ» на оборудовании фирмы «Olympus». Забор биопсийного материала выполнялся по общим правилам методики OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Прицельно производили забор 5 биоптатов из тела (два), антрального отдела (два) и угла желудка (один). Биопсийный материал фиксировался в 10% растворе формалина с натрий-фосфатным буфером. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Заключение по гистологическим срезам осуществляли и оценивали согласно методике OLGA [8] по визуально-ана-

логовой шкале градаций уровня обсемененности *H. pylori*, стадии выраженности атрофии и степень выраженности инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки желудка нейтрофильными лейкоцитами [12].

При оценке значимости различия (сравнении) относительных величин частот наблюдений **в связанных (зависимых) выборках** после построения таблиц сопряженности применяли анализ вариаций (ANOVA) по Краскелу-Уолису с использованием критерия согласия –  $\chi^2$  критерий Пирсона.

В силу нелинейной связи (корреляции) между количественными показателями инфицированности *H. pylori*, отсутствию данных о характере их распределения, небольшом числе наблюдений сравниваемых пар признаков использовали метод непараметрического корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговых корреляций по Кендаллу (Kendall tau,  $\tau$ ). В последующем проверялась статистическая гипотеза об отсутствии связи признаков. Если нулевая гипотеза отклонялась, то принималась альтернативная гипотеза о том, что коэффициент корреляции не равен нулю. Результаты признавались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ инфицированности *H. pylori* показал следующие результаты.

При оценке гистологических препаратов присутствие инфекции *H. pylori* обнаруживалось в 50% (15/30) случаев. В ходе проведения УДТ были получены различия инфицированности *H. pylori* в сравниваемых парах связанных выборок (т. е. в зависимости от используемого метода на 1, 2 и 3-й день исследования). В группе № 1 при использовании УДТ со стандартным растворителем инфицированность *H. pylori* выявлена в 46% (14/30); в группе № 2 с лимонной кислотой – в 53% (16/30) и в группе № 3 при использовании в качестве растворителя апельсинового сока – в 50% (15/30) случаев соответственно.

В отличие от гистологического исследования, УДТ не является прямым методом обнаружения *H. pylori*. Информация, получаемая УДТ дает интегральную и усредненную по всему желудку и его результат не зависит от топографии колонии инфекции *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой, в то время как при гистологическом исследовании используются локальные биопсии, гистологическая оценка проводится с применением дискретной (4 градации) визуально-аналоговой шкалы.

В связи с общим характером оценки колонизации *H. pylori* желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) результаты УДТ сравнивали с арифметической суммой колонизации *H. pylori* всех отделов желудка и ДПК (рис. 1–3). На рисунках 1–3 представлена зависимость средних значений  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  УДТ, полученных при применении стандартной методики УДТ и двух модификаций (апельсиновый сок и лимонная кислота в качестве растворителей) от суммарной степени колонизации *H. pylori*.

Более низкие значения инфекции *H. pylori* по результатам гистологического исследования сопровождались более низкими значениями УДТ, а отсутствие – околонулевым значением. Данные результаты подтверждались корреляционным анализом. В частности, все группы показали высокую степень корреляции при  $p < 0,05$  между результатами УДТ и суммарной степенью обсемененности *H. pylori* при гистологическом исследовании ( $\tau = 0,73$  – группа контроля,  $\tau = 0,71$  – группа сравнения,  $\tau = 0,81$  – группа исследования).

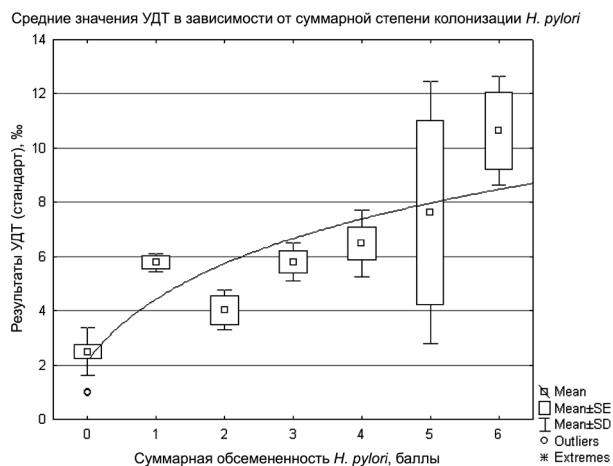


Рис. 1. Среднее значение УДТ в зависимости от суммарной степени колонизации *H. pylori* (опытная группа в 1-й день исследования (контроль) – № 1)

У пациентов положительных *H. pylori* по данным гистологического исследования имелась достоверная разница изучаемых показателей УДТ (медиана [интерквартильная широта]) в зависимости от используемой модификации метода. В группе № 1 с водным растворителем показатели составили 6,11‰ [5,05–7,91‰], в группе № 2 с лимонной кислотой – 16,02‰ [10,83–17,92‰] и в группе № 3 с апельсиновым соком – 12,45‰ [7,22–14,91‰] ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что чем выше отмечалась кислотность растворителя, тем более высокая скорость прироста кривой на единицу обсемененности: 1,5‰/балл (№ 1), 3‰/балл (№ 2), 5‰/балл (№ 3). При высоких значениях обсемененности в независимости от группы наблюдалось снижение скорости нарастания кривой, что объясняется истощением субстрата к моменту проведения повторного измерения, которое проводится через 30 минут.

Для характеристики информативности предложенных диагностических модификаций определялись операционные характеристики теста: чувствительность, специфичность.

$$\text{Чувствительность (\%)} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП})\times 100;$$

$$\text{Специфичность (\%)} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})\times 100;$$

где ИП, ИО, ЛП, ЛО – количество истинно-положительных, истинно-отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов соответственно, на основании анализируемых методов относительно данных гистологии.

Чувствительность метода составила 88% в группе с водным растворителем, 93% в группе с апельсиновым соком и 100% в группе с лимонной кислотой. Специфичность составила во всех методах 100% (ложноположительных результатов выявлено не было).

**Обсуждение.** Частота *H. pylori* инфицированности у лиц молодого возраста по результатам УДТ-теста составила 46%-53% и была сопоставима в целом с данными гистологического исследования (50%), находясь в «эпидемиологических рамках» распространенности *H. pylori* инфекции в Республике Беларусь.

Важно отметить, что ложноположительных результатов ни при одной из используемых методик проведения УДТ выявлено не было. В отношении ложноотрицательных результатов УДТ выявлены 2 случая при использовании водного растворителя, 1 случай при использовании апельсинового сока.

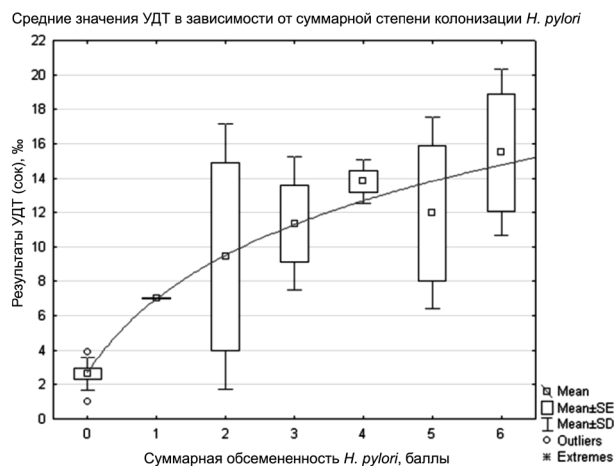


Рис. 2. Среднее значение УДТ в зависимости от суммарной обсемененности *H. pylori* (опытная группа во 2-й день исследования – № 2)

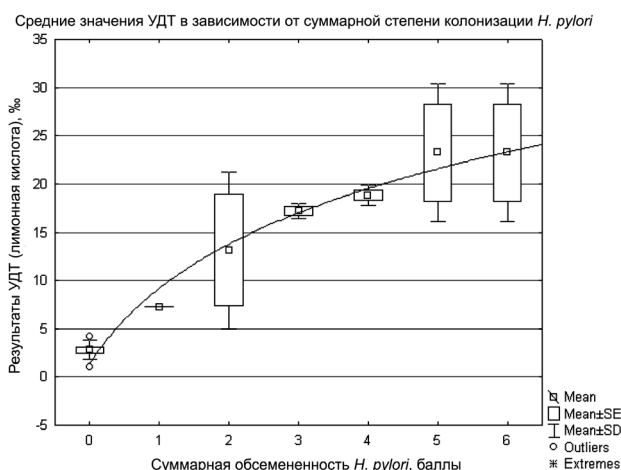


Рис. 3. Среднее значение УДТ в зависимости от суммарной обсемененности *H. pylori* (опытная группа в 3-й день исследования – № 3)

Крайне важен один случай наблюдения «отрицательной гистологии», когда *H. pylori* инфекция была подтверждена УДТ с использованием лимонной кислоты. Как альтернатива, ложно положительный результат УДТ не рассматривался, в силу первичной диагностики *H. pylori*. Ложноположительные результаты считаются редкими (4–10%) и могут быть объяснены возможностью персистенции в организме уже пролеченных пациентов кокковых форм *H. pylori*, количество которых, начинает со временем снижаться и полностью отсутствует на 8–12 неделе после эрадикации. Альтернативным объяснением может служить наличие в ротовой полости либо в желудке значительной обсемененности такими бактериями, как *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* и др., которые в свою очередь могут также обладать уреазной активностью [11]. Данные сведения необходимо учитывать в интерпретации результатов УДТ.

Полученные результаты и, в частности, более высокую чувствительность метода с лимонной кислотой (100% Vs 88% и 93% в группах с водным растворителем апельсиновым соком соответственно) можно объяснить следую-

шим. Принцип УДТ основан на том, что бактерии *H. pylori* в целях адаптации к агрессивной среде желудка и снижения ее кислотности вырабатывают фермент уреазу, стимулирующую реакцию гидролиза мочевины желудочного сока, в результате которой образуется двуокись углерода, вода и аммиак, смещающий кислотно-щелочное равновесие окружающей среды в щелочную сторону. Если в желудок, где есть *H. pylori*, попадает мочевина, меченная одним из изотопов углерода, например  $^{13}\text{C}$ , то она быстро разлагается в присутствии уреазы с образованием меченой по углероду двууглекислоты ( $^{13}\text{CO}_2$ ).  $^{13}\text{CO}_2$  поглощается кровью и выводится через легкие с выдыхаемым воздухом. Если *H. pylori* в желудке отсутствует, то гидролиз не идет и, следовательно,  $^{13}\text{CO}_2$  не продуцируется (рис. 4).

Важно отметить, что степень проникновения мочевины непосредственно в *H. pylori*, а также активность цитоплазматической уреазы зависит от pH желудочного сока. Стандартный протокол проведения теста разрабатывался с акцентом на более медленное прохождение тест-напитка через желудок для увеличения площади соприкосновения со слизистой и времени контакта между *H. pylori* и меченой мочевиной [6]. Выявлено отсутствие значимого влияния нутриентного содержания (белков, жиров, углеводов) на результаты теста [1]. Однако, отмечено, что продукты, имеющие более кислый pH имеют более предпочтительные результаты в сравнении с обычным тест-напитком [3]. Данное обстоятельство было принято нами во внимание и послужило основанием для модификации метода в виде применения стандартизированной дозы лимонной кислоты.

Принимая внутрь 1 грамм лимонной кислоты (или апельсинового сока), имеющего кислую pH реакцию (2,5–3), происходит:

1. быстрое попадание кислого содержимого в просвет желудка, а затем и в двенадцатиперстную кишку, что приводит, в свою очередь, к активации, так называемого, запирательного пилорического рефлекса – рефлекторному закрытию пилорического сфинктера. В этом случае пилорический отдел желудка играет роль своеобразного «клапана», который некоторое время будет препятствовать попаданию содержимого желудка в просвет двенадцатиперстной кишки [5];

2. активируется цитоплазматическая уреазы *H. pylori*;

3. улучшается проникновение тестовой мочевины непосредственно в *H. pylori*.

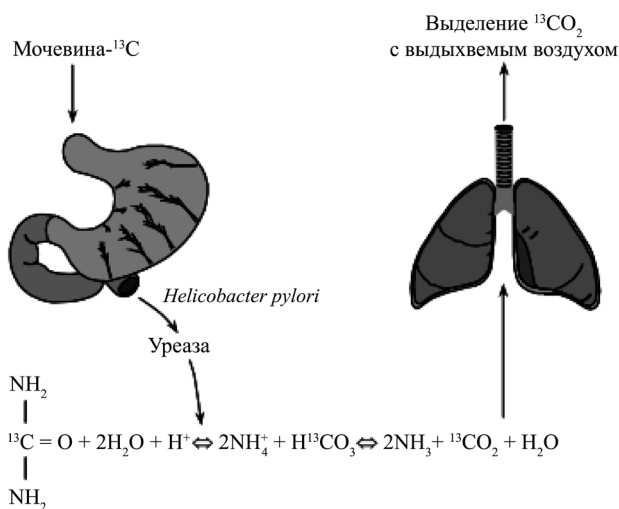


Рис. 4. Схема  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста

Все вышеперечисленное позволяет большей части меченой мочевины остаться в желудке, что приводит к лучшему распределению и контакту с *H. pylori* – колонизированной поверхностью, что в свою очередь снижает вероятность получения ложноотрицательных результатов.

Таким образом, одним из преимуществ использования лимонной кислоты является удовлетворительная валидизация метода, что труднодостижимо в случаях с другими растворителями, в частности апельсиновым соком. В последнем случае крайне трудно стандартизировать дозу принимаемого раствора.

Необходимо отметить одно из важных преимуществ УДТ. Принципиальное значение для практики имеет проведение диагностики *H. pylori*-инфекции до лечения – первичная диагностика, и после проведения противохеликобактерной терапии – контроль эффективности выбранной схемы лечения. Если в первом случае первичная диагностика *H. pylori*-инфекции может осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного, т. е. практически всеми существующими методами (уреазный тест: гистологический и бактериологический методы, ИФА анализ кала и пр.), то во втором случае диагностику эрадикации, согласно современным рекомендациям, желателно осуществлять методом УДТ (как вариант определением антигена *H. pylori* в кале). Это положение объясняется тем, что при оценке результатов эрадикационной терапии происходит потеря специфичности при использовании всех перечисленных методов, тогда как использование неинвазивных методов (УДТ) не сопровождается потерей их чувствительности [15].

### Выводы

1. В целом, идентификация микроорганизма *H. pylori* у опытных лиц при использовании гистологического метода была сопоставима с выявлением инфицированности *H. pylori* при использовании УДТ.

2. УДТ метод диагностики может служить методом выбора первичной диагностики *H. pylori*, являясь чувствительным, специфичным, неинвазивным, безопасным и простым методом диагностики текущей инфекции.

3. Значения, получаемые при проведении УДТ, позволяют судить не только о наличии текущей инфекции, но и коррелируют с количественными гистологическими характеристиками инфицированности.

4. Модифицированный нами метод проведения УДТ с применением в качестве растворителей уреазы раствора лимонной кислоты может считаться предпочтительным использованием апельсинового сока или стандартному методу проведения с использованием в качестве растворителя воды.

5. Используя модификацию метода с применением лимонной кислоты в качестве растворителя уреазы можно добиться снижения количества ложноотрицательных результатов с повышением качества диагностики *H. pylori* инфекции.

### Литература

1. Braden, B., Duan L. P., Caspary W. F. et al. More convenient  $^{13}\text{C}$ -urea breath test modifications still meet the criteria for valid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 198–202.

2. Chey, W. D., et al. Intra-gastric acidification reduces the occurrence of false-negative urea breath test results in patients taking a proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 1028–1032.

3. Eggers, R. H., Kulp A., Tageler R. et al. A methodological analysis of the 13 C-urea breath test for detection of Helicobacter pylori infection: High sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of 13 C-urea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 437–44.

4. Graham D. Y., Klein P. D., Evans-DJ. Jr., Evans-D. G., Alpert L. C., Opekun A. R., Boutton T. W. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13 C-urea breath test. *Lancet* 1987, i: 1174–1177

5. Hunt, J. N., Knox M. T. The effect of citric acid and its sodium salts in test meals on the gastric outputs of acid and of chloride. *J Physiol* 1973;230:171–84.

6. Klein, P. D., Graham D. Y. Campylobacter pylori detection by the 13 C-urea breath test. In: Rathbone B., Healtley V., eds. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:94–106.

7. Logan, R. P. H. Breath test to detect Helicobacter pylori // *Helicobacter pylori: Biology and Clinical Practice*. N. Y.: CRC Press Inc., 1993. P. 307–327.

8. Rugge, M., Correa P. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008 Aug; 40(8): 650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.

9. Shirin, H. et al. Effect of proton pump inhibitors on the continuous real time 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 46–50.

10. Shirin, H. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have bacteriostatic and bactericidal activity against Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(9): 1388–1393.

11. Takako, O., Katsuhiko M., Tomoko H., Shigeru K. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of H. pylori infection *J Med Microbiol* July 2008 vol. 57. no.7 814–819.

12. Аруин, Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Новая Классификация хронического гастрита // *Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов*. – Самара, 2009. – Т. 1. – С. 5–8.

13. Макаренко, Е. В. Инфекция Helicobacter pylori в гастроэнтерологии // *Монография*. Е. В. Макаренко. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2009. – 237 с.

14. Мараховский, К. Ю. Сопряженность изменений слизистой желудка, ассоциированной с Helicobacter pylori у детей и взрослых в урбанизированной популяции // *Мед. новости*. 2004; № 9: 17–23.

15. Пиманов, С. И., Силивончик Н. Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей / Пособие. Пиманов С. И., Силивончик Н. Н. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2006. – 160 с.

16. Попко, С. Б., Клецкий С. К., Силивончик Н. Н. Эритематозная гастропатия у подростков = гастрит? // *Альманах Гастроэнтерология 2004*. – Сб. рец. стат. и тез. к респ. семинару «Достижения гастроэнтерологии – в практику, 25–26 февраля 2004 г. – Мн.: ООО «ДокторДизайн», 2004. С. 119–123.

17. Рудой, А. С. «Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения)» авт. док. дис. СПб.- 2010.-49с.

18. Рудой, А. С., Москалев А. В., Апчел В. Я., Даринский Ю. А., Роль цитокинов в иммуноморфогенезе эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушениями соединительной ткани. *Вестн. Рос. военно-мед. акад.* – 2010. – Т. 29, № 1. – С. 72–80.

19. Януль, А. Н. Эндоскопические и морфологические характеристики слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта при желудочной диспепсии у военнослужащих первого года службы по призыву // *Лечебное дело*. 2013; № 4 (32), С. 54–58.