



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-15-26>
УДК 579.61



Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции*

Киселев Г. Ю., Горленко К. Л., Эль-Тарави Я. А., Порубаева Э. Э., Буданова Е. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/1

Для цитирования: Киселев Г. Ю., Горленко К. Л., Эль-Тарави Я. А., Порубаева Э. Э., Буданова Е. В. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 15–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-15-26

Горленко Кирилл Леонидович, студент Международной Школы «Медицина Будущего»

Киселев Герман Юрьевич, студент Международной Школы «Медицина Будущего»

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али, студентка Международной Школы «Медицина Будущего»

Порубаева Эрика Эдуардовна, студентка Международной Школы «Медицина Будущего»

Буданова Елена Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

✉ Для переписки:

Горленко

Кирилл Леонидович

mr.gorlenko@mail.ru

Резюме

Хеликобактерная инфекция — важный фактор риска развития гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также некоторых других болезней, например, псориаза. *H. pylori* был отнесен Агентством по Исследованию Рака (IARC) к канцерогенам первой группы, поэтому совершенствование методов диагностики (особенно малоинвазивных и неинвазивных) и терапии хеликобактерной инфекции важны для снижения риска развития данной патологии и ассоциированных заболеваний. Со времен первого обнаружения данного микроорганизма представления о патогенезе хеликобактерной инфекции сильно расширились: обнаружено множество факторов вирулентности возбудителя (например, адгезины, хемотаксины, уреазы, различные экзотоксины), играющих роль в инвазии, адгезии и цитотоксичности *H. pylori*. Методы диагностики хеликобактерной инфекции постоянно совершенствуются, продолжается исследование их специфичности, информативности и точности. Однако, несмотря на все перечисленное, в мире до сих пор остро стоит проблема эрадикации *H. pylori*, в том числе, в силу его растущей антибиотикорезистентности. Целью данного обзора явилась систематизация современных данных о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции.

Ключевые слова: Хеликобактерная инфекция, *H. pylori*, гастрит, язвенная болезнь желудка, терапия хеликобактерной инфекции

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-15-26>

Modern knowledge on pathogenesis, diagnosis and treatment of helicobacter infection*

H. Yu. Kiselev, C. L. Gorlenko, Ya. A. El-Taravi, E. E. Porubayeva, E. V. Budanova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/1 Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russian Federation

For citation: Kiselev H. Yu., Gorlenko C. L., El-Taravi Ya. A., Porubayeva E. E., Budanova E. V. Modern knowledge on pathogenesis, diagnosis and treatment of helicobacter infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 15–26. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-15-26

✉ Corresponding author:

Cyrrill L. Gorlenko
mr.gorlenko@mail.ru**Cyrrill L. Gorlenko**, undergraduate student of International School "Medicine of the Future"; ORCID: 0000-0002-9885-7672**Herman Yu. Kiselev**, undergraduate student of International School "Medicine of the Future"; ORCID: 0000-0003-4249-3053**Yasmin A. El-Taravi**, undergraduate student of International School "Medicine of the Future"; ORCID: 0000-0002-4218-4456**Erika E. Porubayeva**, undergraduate student of International School "Medicine of the Future"; ORCID: 0000-0002-2611-9320**Elena V. Budanova**, MD, PhD, Institute of Public Health, Department of Microbiology, Virology and Immunology;
ORCID: 0000-0003-1864-5635

Summary

* Illustrations to the article
are on the colored inset
of the Journal.

Since its discovery, *H. pylori* infection is known as one of the risk factor for the development of gastritis, peptic ulcer, GIT tumors and numerous other diseases such as psoriasis. Infection caused by *H. pylori* is posed as the top oncogene in the risk of the development of gastrocarcinoma (First class oncogene by Classification of International Agency for Research of Cancer). That is why the elaboration of fast and accurate methods of diagnosis (non-invasive methods especially) and proper treatment of Helicobacter infection is still very important. Throughout the time, knowledge about pathogenesis of Helicobacter infection have been expanded with the detection of adhesins, chemotaxins and multiple virulence factors related to invasion, adhesion and cytotoxicity of *H. pylori*. Invasive and non-invasive methods of diagnostics are currently being improved in effectiveness and accuracy. But still, due to different factors (e.g., dramatically increasing drug resistance), eradication of *H. pylori* remains big problem world-wide. Our review represents modern data on pathogenesis, diagnostics and treatment of Helicobacter infection.

Keywords: Helicobacter infection, *H. pylori*, gastritis, peptic ulcer, Helicobacter infection treatment

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Первое упоминание о *Helicobacter pylori* появилось в статье Б. Маршалла и Р. Уоррена 1984 года, в которой они описали присутствие в биоптатах желудка спиралевидных бактерий размером 3×0,5 мкм, предположительно относившихся к роду *Campylobacter*. Позднее было показано, что данный микроорганизм не относится к этому роду, в связи с чем было предложено выделить его в самостоятельный род *Helicobacter* [1, 2].

По данным современных филогеографических исследований, хеликобактерная инфекция в человеческой популяции распространена повсеместно, более того, утверждается, что *Homo sapiens* были колонизированы *H. pylori* около 50 000 лет назад [3]. В зависимости от географического положения, выделяют различные популяции *H. pylori*; в России преимущественно распространены варианты HpEurope и HpNEAfrica [4].

Первичное инфицирование, как правило, имеет место в детстве и зачастую инфекция сохраняется на всю оставшуюся жизнь человека. Пути передачи хеликобактерной инфекции, тем не менее, все еще точно не установлены, однако наиболее вероятными являются орально-оральный и фекально-оральный пути инфицирования [5]. Современные положения патологии относят хеликобактерную инфекцию к одному из факторов развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ревматических заболеваний, псориаза и даже простатита. Более того, *H. pylori* был отнесен Международным Агентством по Исследованию Рака (IARC) к канцерогенам первой группы [6].

В связи с приведенной информацией, целью этой статьи была определена систематизация современных данных, относящихся к патогенезу, диагностике и лечению хеликобактерной инфекции.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели использовались материалы статей из баз данных Scopus и NCBI Medline.

Результаты

Биологические особенности *H. pylori* и патогенез хеликобактерной инфекции

H. pylori – подвижная спиральная грамотрицательная бактерия, имеющая 4–8 жгутиков, расположенных полярно. Является микроаэрофилом и ацидофилом, способным выживать при кратковременном снижении pH до 4,0, однако размножается исключительно при pH 5,5–6,0 [3].

Адгезия бактерий *H. pylori* осуществляется путем взаимодействия адгезинов возбудителя с поверхностными рецепторами клеток эпителия желудка [7, 8]. Наиболее известный из адгезинов *H. pylori* – BabA – “blood group antigen binding adhesin A” – осуществляет связывание с Leb-антигеном Льюиса [9]. В зависимости от способности BabA связывать антигены системы AB0, всю популяцию *H. pylori* можно разделить на «генералистов» (связываются с групповыми антигенами A, B, O) и «специалистов» (связываются только с групповым антигеном O) [10]. Экспериментально показано, что бактериальные клоны с повышенной экспрессией BabA обладали более высокой вирулентностью [11].

Для адгезии и колонизации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо активное перемещение *H. pylori* через защитный слой слизи. Это происходит благодаря наличию у бактерий жгутикового аппарата, представленного полярными группами по 4–8 жгутиков [12, 13]. Важность жгутикового аппарата была подтверждена экспериментально: при нарушении функции генов, кодирующих такие белки, как FlhD, FlaA и FlaB, происходит снижение способности *H. pylori* к колонизации слизистой оболочки желудка [13, 14]. Важную роль в этом процессе также играет хемотаксис на различные молекулы-хемотактанты: муцин, бикарбонат натрия, мочевины и различные аминокислоты, которые распознаются хеморецепторами возбудителя TlpA, B, C и D, CheA киназой и другими, существование которых установлено в многочисленных экспериментальных исследованиях [13, 15, 16, 17].

Липополисахарид клеточной стенки *H. pylori* также играет роль в прикреплении бактерии к рецепторам клеток-мишеней, способен инициировать воспалительную реакцию со стороны организма, а также оказывает пирогенный эффект.

Кроме того, *H. pylori* способен продуцировать экзотоксины. Например, VacA (син.: “вакуолизирующий цитотоксин”), стимулирующий образование ацидофильных вакуолей в цитоплазме клеток желудочного эпителия, что ведет к нарушению функций митохондрий, цитоплазматической мембраны, а также других мембранных органоидов клетки [18, 19]. Проведены исследования, демонстрирующие способность VacA модулировать иммунный ответ за счет блокады тока кальция в цитоплазму клетки, что ведет к нарушению активации белка кальцинейрина и, как следствие, снижению экспрессии генов IL-2, 3, 4, TNF- α и IFN- γ , что, в свою очередь, приводит к снижению интенсивности иммунного ответа и способствует персистенции *H. pylori* в организме [18, 20]. Токсин VacA представлен изоформами m1 и m2, среди которых m1 проявляет большую способность вакуолизировать

клетки хозяина [21]. Из клетки бактерии VacA выделяется посредством транспортной системы V типа. Кроме того, VacA способен угнетать секрецию IL-1 β , IL-12p70 и TNF- α дендритными клетками, что нарушает клеточный иммунный ответ [22].

Большую роль в патогенезе поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов с хеликобактерной инфекцией играет целый ряд белков и ферментов возбудителя. Так, например, белок DupA – “duodenal ulcer promoter A” играет роль в устойчивости *H. pylori* к кислой среде желудка, способен стимулировать выработку IL-8 клетками слизистой оболочки антрального отдела желудка, что приводит к хроническому воспалению и обильной лейкоцитарной инфильтрации слизистой [23].

Поверхностный белок OipA, как и DupA, стимулирует выработку IL-8 и служит для адгезии к желудочному эпителию [24, 25]. Вместе с тем, было экспериментально показано, что существует корреляция между способностью *H. pylori* к выработке OipA и повышенной вероятностью развития язвы и аденокарциномы желудка [13, 24]. Помимо этого, OipA может нарушать путь β -catenin сигнального пути, клеточную пролиферацию и межклеточные контакты [26].

Бактериальный онкопротеин CagA (“cytotoxin-associated gene A”) возбудителя хеликобактерной инфекции признан ведущим онкогеном *H. pylori*. Его продукция кодируется геном, расположенным на островке патогенности cag (CagPAI), содержащем также гены транспортной системы IV типа, при помощи которой CagA доставляется в клетки хозяина. CagA взаимодействует с большим количеством белков хозяина при помощи вариативной C-концевой последовательности, содержащей повторяющиеся фрагменты CM (CagA multimerization) и EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala), тирозиновые остатки которой фосфорилируются при попадании CagA в клетку хозяина [27, 28, 29]. Фрагмент EPIYA может быть составлен из участков различных типов (A-D), что определяет генетическое разнообразие и специфичность штаммов различных географических регионов. Так, фрагменты типов A и B обнаруживаются в подавляющем большинстве CagA-положительных штаммов *H. pylori*, в то время как фрагменты типов C и D чаще встречаются в азиатских штаммах, причем отмечается, что их присутствие коррелирует с онкологическими заболеваниями желудка [13, 30]. Присутствие фрагмента EPIYA запускает цепь событий, приводящих к подъему митогенной активности клетки, что способствует ее онкогенной трансформации, а фрагмент CM приводит к изменениям в цитоскелете клетки, нарушению полярности и пространственной организации клеток в ткани, способствуя формированию так называемого “фенотипа колибри” [31, 32, 33].

Гидролаза GCT *H. pylori* катализирует реакцию распада глутамина на глутамат и аммиак, а также распад глутатиона на глутамат и цистенилглицин [34]. Активность GCT приводит к продукции

Таблица 1.

Характеристика структурных компонентов UreA-B и продуктов генов UreD-I (уреазный оперон)

Компонент уреазы	Характеристика	Функции	Источник
UreA	формируется путем слияния малых β и γ -субъединиц	малая структурная субъединица уреазы	Nim & Wong, 2019; Rain et al., 2001
UreB	α -субъединица	большая структурная субъединица уреазы, содержит активные сайты, проявляет ферментативную активность	Nim & Wong, 2019
UreD	формируют единый комплекс	комплекс является металлошапероном, доставляет Ni^{2+} к месту «созревания» уреазы и катализирует его включение в активный сайт уреазы	Yuen et al., 2017
UreE			
UreF			
UreG	белок внутренней мембраны	имеет 6 трансмембранных доменов, действует в качестве H^+ -зависимого канала для уреазы, запуская активацию уреазы и обеспечивая резистентность бактерий к низким значениям pH среды	Bury-Moné et al., 2001; Rain et al., 2001; Weeks et al., 2000
UreI			

активных форм кислорода, что ведёт к перекисному окислению липидов и нарушению целостности мембран клеток желудочного эпителия [35]. Существуют данные о способности гидролазы к подавлению активности Т-лимфоцитов и дендритных клеток [36], [37]. Следует отметить, что активность GCT-гидролазы чаще выявляется у пациентов с язвенной болезнью желудка по сравнению с иными патологиями желудочно-кишечного тракта [38].

Одним из главных факторов вирулентности *H. pylori* по праву считается уреаз – фермент, осуществляющий расщепление мочевины с образованием аммиака и углекислого газа и играющий решающую роль в приспособлении бактерий к низким значениям pH среды [39]. В отличие от других бактерий, обладающих уреазной активностью (например, *Klebsiella aerogenes* и *Canavalia ensiformis*), молекулярное строение уреазы *H. pylori* включает две субъединицы, формирующие додекамерную (а не трехмерную и гексамерную соответственно) молекулу активного фермента [40, 41]. Активная конформация фермента формируется следующим образом: 4 гетеротримера, состоящих из α и β -мономеров, объединяются между собой с образованием шаровидной структуры из 12 мономеров. Дальнейшее объединение этих структур между собой ведет к формированию кольцевидной молекулы с полостью в центре. Таким образом, одна молекула уреазы *H. pylori* имеет одновременно 12 активных сайтов, расположенных на UreB-субъединице фермента [40]. Активный центр фермента содержит два иона Ni^{2+} , которые скоординированы посредством четырех хелатированных остатков гистидина (положения 134, 136, 246, 272), остатком аспартата (положение 360) и карбамиллированным остатком лизина [41, 42]. Так как присутствие ионов никеля в цитоплазме губительно для бактерии, в целях формирования активного центра фермента используется доставка Ni^{2+} посредством системы переносчиков UreD-G, доставляющих ионы непосредственно к месту формирования

фермента [41]. В таблице 1 суммированы данные о роли продуктов уреазного оперона.

Недавно исследователи обратили внимание на наличие подвижной петли в молекуле фермента уреазы: она представляет собой последовательность из 313–346 аминокислот, образующей конформацию «спираль-поворот-спираль» у входа в активный сайт и закрывает вход в него во время протекания реакции [40, 42]. Было показано, что при отсутствии петли фермент теряет уреазную активность, в связи с чем был сделан вывод о том, что она может являться многообещающей молекулярной мишенью для ингибирования активности уреазы в ходе лечения хеликобактерной (а также протейной) инфекции. Об этом также свидетельствуют исследования, по результатам которых мутантные штаммы *H. pylori*, не имеющие уреазы и, соответственно, уреазной активности, не были способны колонизировать слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки [39, 40].

Процесс «созревания» уреазы (рисунок 1 на цветной вклейке в журнал) протекает в несколько этапов [41]:

1. Комплекс ГДФ-UreG-UreD₂F₂ присоединяет фосфатную группу и диссоциирует с освобождением комплекса ГТФ-UreG.
2. Комплекс ГТФ-UreG связывается с комплексом UreE₂-Ni²⁺.
3. Внутри образовавшегося комплекса происходит передача иона никеля от UreE к ГДФ-UreG.
4. Формируется активирующий комплекс, образованный из ГТФ-UreG-Ni²⁺, UreD₂F₂ и UreAPO (уреазный апопротеин).
5. Происходит гидролиз ГТФ на UreG и отсоединение Ni²⁺ от ГДФ-UreG.
6. Предположительно, через тоннель в UreD₂F₂, ион никеля поступает в уреазный апопротеин и происходит активация фермента.
7. Комплекс ГДФ-UreG-UreD₂F₂ вновь поступает в цикл активации уреазы.

Диагностика хеликобактерной инфекции

Согласно рекомендациям, созданным по результатам пятого Maastricht/Florence консенсуса, диагностика хеликобактерной инфекции должна производиться среди следующих групп людей:

- лиц, предъявляющих жалобы на диспепсические расстройства, которые проживают на территории с неблагоприятной по *H. pylori* эпидемиологической ситуацией;

- пациентов с повторно установленной пептической язвой, сочетанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- пациентов, имеющих в анамнезе онкологические заболевания желудка и MALT-омы (опухоль, развивающаяся из MALT – “mucus associated lymphoid tissue”) в ранней стадии;
- пациентов, страдающих железододефицитной и/или пернициозной анемиями [4].

По тяжести вмешательства методы диагностики хеликобактерной инфекции могут быть разделены на инвазивные и неинвазивные (Таблица 2) [3, 47, 48, 49]. Среди прочих малораспространенных методов выделяют также исследование антигенов мочи [3].

Инвазивные	Неинвазивные
Эндоскопическое исследование	Серологические тесты
RUT – «Rapid Urease Test» – быстрый уреазный тест	UBT – “Urease Breath Test” – дыхательный уреазный тест
Микроскопические методы исследования биоптата слизистой оболочки желудка	SAT – “Stool Antigen Test” – исследование на обнаружение антигенов <i>H. pylori</i> в фекалиях
Культуральный метод исследования	
Молекулярно-генетические методы исследования биоптата слизистой оболочки желудка	

Таблица 2.
Методы диагностики хеликобактерной инфекции

Эндоскопическое исследование

Как правило, эндоскопическое исследование слизистой желудка на присутствие *H. pylori* проводится в рамках широкого исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта и обычно сопровождается забором образца слизистой оболочки желудка или прямым исследованием активности бактериальных ферментов [3, 49].

В настоящее время одним из наиболее распространенных методов диагностики хеликобактерной инфекции является проведение узко-спектрального эндоскопического исследования при помощи двух монохромных лазеров. Хеликобактерной инвазии соответствует картина «пятнистого узора», в то время, как наличие «трещин» в слизистой оболочке желудка указывает на закончившийся процесс воспаления в результате успешной эрадикации *H. pylori* [47].

Быстрый уреазный тест

Быстрый уреазный тест, RUT (“Rapid Urease Test”), ранее известный как CLOT (“Campylobacter-Like Organism Test”), основан на способности уреазы изменять pH среды путем повышения концентрации аммиака [3, 40]. Суть данной методики заключается в том, что после получения биоптата выполняют его инокуляцию в ячейки, содержащие агар и индикатор (обычно индикатором выступает феноловый красный). В результате расщепления мочевины уреазой *H. pylori* происходит повышение pH и изменение цвета окраски

Специфическая эндоскопическая картина представлена на рис. 2.

Дополнительный метод исследования, осуществляемый в процессе эндоскопии был описан в статье Kawano et al., 2018: после введения зонда аспиратором собирается порция желудочного сока (порция А), затем осуществляется омывание слизистой желудка 100 мл дистиллированной воды и сразу собирается вторая, в 10 раз менее концентрированная, порция желудочного сока (порция В). Обе полученные порции желудочного сока затем разводят в 10 раз, после чего по 1 мл каждой пробы тестируются серологически на наличие каталазы при помощи специфических мышиных антител. По результатам статистической обработки данных, исследователи сделали вывод, что данная методика обладает 71–87% чувствительностью.

индикатора – положительный тест [3, 51]. Данный метод обладает высокой чувствительностью. Однако в Германии было проведено исследование, включавшее 150 пациентов, по результатам которого не было выявлено статистически значимой разницы между информативностью RUT и гистологического исследования биоптата. Более того, RUT может давать ложно-отрицательные результаты в случае применения пациентами антихеликобактерных антибиотиков или ингибиторов протонной помпы [47, 52].

Микроскопические исследования биоптата слизистой желудка

При микроскопическом исследовании биопсийного материала слизистой оболочки желудка, окрашенного гематоксилин-эозином, обнаруживают возбудитель. Основным преимуществом проведения биопсий перед другими методами в диагностике хеликобактерной инфекции является его высокая чувствительность (до 94%). В случае отсутствия *H. pylori* в поле зрения при стандартной окраске и диагностированном при эндоскопическом исследовании у пациента хроническом атрофическом гастрите рекомендуется выполнять иммуногистохимическое исследование (ИГХ) [47]. В то же время,

имеются данные об отсутствии корреляции между применением более сложной и дорогостоящей ИГХ с повышением количества выявленных случаев атрофического хеликобактерного гастрита [53].

Существенным минусом применения микроскопического исследования биоптатов является вероятность ложноотрицательных результатов. В связи с этим, для предупреждения подобных диагностических ошибок разработаны специальные рекомендации. При проведении микроскопического исследования биоптатов необходимо удостовериться, что в микропрепарате

определяются антральная слизистая и желудочные железы. Важно отметить, присутствуют ли элементы, свидетельствующие об атрофии слизистой оболочки желудка – в этом случае бактерии *H. pylori* могут быть найдены только в париетальных клетках. Несомненным достоинством

микроскопического исследования биоптатов слизистой является возможность провести дифференциальную диагностику хеликобактерной инфекции с другими бактериальными или вирусными инфекциями, васкулитами, гранулематозными заболеваниями [47].

Культуральный метод исследования

Биоптат слизистой желудка сразу после взятия помещается в транспортную среду, так как *H. pylori* является микроаэрофилом и быстро гибнет в более окислительной атмосфере. Посев образца

осуществляется на специальные среды (например, агар Pylori или среду Скирроу). В случае установления роста культуры в микроаэрофильных условиях диагноз считается положительным [54].

Молекулярно-генетические методы исследования биоптата слизистой желудка

К наиболее распространенным молекулярно-генетическим методам диагностики хеликобактерной инфекции относится полимеразная цепная реакция в реальном времени (RT-PCR). Метод обладает высокой скоростью получения результатов и малой зависимостью от условий проведения теста. Однако для него не установлена специфичность в силу того, что имеется недостаточно исследований образцов неинфицированной ткани, необходимых для контроля [47].

Особенно ценным является использование RT-PCR при определении резистентности *H. pylori* к таким антибиотикам, как кларитромицин, фторхинолоны и тетрациклины [47, 55, 56], поскольку позволяет выявлять наличие хромосомной и плазмидной устойчивости к антибиотикам этих групп, наиболее часто используемым в терапии хеликобактерной инфекции.

Серологические методы

В отношении антигенов *H. pylori* вырабатываются антитела, которые могут быть с легкостью обнаружены с использованием серологических методов диагностики. Главный недостаток серологического исследования – это длительное сохранение анamnестических IgG антител против *H. pylori* даже после его эрадикации, что ведет к ложноположительным результатам. Кроме того, антигенные особенности *H. pylori* отличаются в зависимости от региона, поэтому данная методика не универсальна [3, 4]. В силу своей относительной простоты, серологические методы рекомендованы к проведению у пациентов с кровоточащей язвой желудка, атрофией желудка, MALT-лимфомой, аденокарциномой желудка, а также у пациентов, недавно принимавших

антибиотики и/или блокаторы протонной помпы для эрадикации *H. pylori* (так как это ведет к снижению бактериальной нагрузки и может стать результатом появления ложноотрицательных результатов исследований, направленных на обнаружение возбудителя) [47].

Как правило, серологические методы исследования применяются для диагностики *H. pylori*-ассоциированных состояний, таких, как аденокарцинома желудка или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Опубликованы данные, показывающие, что серологически можно также определять антитела к уреазе или ее UB-33 эпитопа. Однако специфичность данного теста низка [39, 47].

Дыхательный уреазный тест

Сущность дыхательного уреазного теста (UBT, “Urease Breath Test”) заключается в спектрометрическом измерении количества выдыхаемого углекислого газа, содержащего ¹³C из меченой мочевины, вследствие ее гидролиза уреазой хеликобактера. Меченая мочевина принимается пациентом перед исследованием перорально. Основным ограничением применения данного метода является его зависимость от физиологических параметров организма, что может вести к появлению

ложноположительных и ложноотрицательных результатов и поэтому снижает достоверность данного метода исследования. Тем не менее, по сравнению с другими неинвазивными методами диагностики, дыхательный уреазный тест обладает большей чувствительностью (92–94% против 84% для серологических методов и 82% для SAT), в связи с чем данный метод диагностики хеликобактерной инфекции следует считать предпочтительным [3, 4, 47, 57].

Исследование на обнаружение антигенов *H. pylori* в фекалиях

Обнаружение видоспецифических антигенов *H. pylori* в фекалиях пациентов (SAT – “Stool Antigen Test”) осуществляется с использованием моноклональных антител в основном при проведении эпидемиологических исследований для установления распространенности штаммов возбудителя в различных географических регионах. В клинической практике данная методика может применяться в качестве контроля эрадикации *H. pylori*. Среди новых диагностических препаратов с этой целью применяют моноклональные

антитела к жгутиковому протеину и каталазе *H. pylori* [4, 47, 49]. Кроме того, показано применение данного метода диагностики хеликобактерной инфекции у детей в силу того, что проведение UBT может быть затруднительно, а биопсия при помощи эндоскопии может вызвать нежелательные осложнения [3].

В то же время, были проведены исследования по изучению точности RT-PCR образцов фекалий при диагностике хеликобактерной инфекции у взрослых пациентов с диспепсическими расстройствами

Таблица 3.
Сравнительная характеристика методов диагностики хеликобактерной инфекции ([3, 4, 56, 57, 58, 39, 40, 47, 48, 49, 52, 53, 55])

Метод диагностики	Достоинства	Недостатки
Эндоскопическое исследование	Достоверность постановки диагноза	Необходимость высокой квалификации специалиста; возможные осложнения при проведении процедуры
Быстрый уреазный тест (RUT)	Быстрота, простота, дешевизна	Низкая чувствительность и специфичность при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при кишечной метаплазии
Микроскопическое исследование, в том числе, ИГХ	«Золотой стандарт диагностики»; позволяет проводить дифференциальную диагностику и оценивать динамику эрадикации хеликобактера	Необходимость динамического наблюдения с повторной эндоскопией и взятием биоптатов; требует высокого уровня навыков специалиста
Культуральный метод	То же	Длительность, высокая стоимость исследования
Молекулярно-генетические исследования (главным образом, RT-PCR)	Высокая чувствительность и специфичность, могут осуществляться «in situ»; могут использоваться для определения антибиотикорезистентности возбудителя	Дорогостоящие методы, требующие специальных навыков; возможны ложноположительные результаты
Дыхательный уреазный тест (UBT)	Простота, безопасность, высокая специфичность, чувствительность и точность; может использоваться для контроля эрадикации	Ложноотрицательные результаты, низкая точность при атрофическом гастрите и кишечной метаплазии
Исследование на обнаружение антигенов <i>H. pylori</i> в фекалиях (SAT)	Быстрота, простота, дешевизна; возможность применения в педиатрической практике	Ложноотрицательные результаты при низкой бактериальной нагрузке
Серологические исследования	Относительная дешевизна, широкое использование; информативны при низкой концентрации возбудителя и при приеме ингибиторов протонной помпы	Трудность дифференциации первичного и хронического процессов; неприменимы для оценки эффективности эрадикации

при отсутствии подтверждения носительства *H. pylori* [47, 58]. Как и RT-PCR биоптатов слизистой оболочки желудка, RT-PCR фекалий оказалась информативным и при этом неинвазивным тестом, который также может быть использован

в качестве метода оценки антибиотикорезистентности *H. pylori* [58].

Сравнительная характеристика методов диагностики хеликобактерной инфекции приведена в таблице 3.

Лечение хеликобактерной инфекции

Пациенты с хеликобактерной инфекцией имеют повышенный риск развития различных клинических состояний, ассоциированных с *H. pylori*. Патогенез инфекции вариабелен и исход инфицированности в значительной степени определяется факторами патогенности возбудителя, его локализацией и физиологическими особенностями организма хозяина. Так, например, гастрит антрального отдела желудка часто сопровождается развитием язвы двенадцатиперстной кишки, в то время как гастрит тела желудка и мультифокальный атрофический гастрит приводят к развитию язвы желудка, кишечной метаплазии и гастрокарциномы [59, 60].

Традиционные методы терапии

Зачастую первым шагом в лечении хеликобактерной инфекции является процесс эрадикации, успех которой может быть достигнут при использовании противомикробных химиотерапевтических препаратов. В то же время, широкое применение антибиотиков привело к формированию резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. Поэтому в настоящее время рекомендовано комбинированное применение вышеуказанных препаратов [3].

Среди состояний, наиболее часто встречающихся в клинической практике при хеликобактерной инфекции, стоит выделить язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, при которой требуется подтверждение факта инфицированности *H. pylori* с его последующей эрадикацией. Кроме того, недавние исследования показали связь *H. pylori* инфекции с различными внежелудочными заболеваниями: неврологическими (ишемический инсульт, болезнь Альцгеймера), дерматологическими (хронический дерматит, псориаз), гематологическими (болезнь Шенлейна-Геноха, железодефицитная анемия), сердечно-сосудистыми (ишемическая болезнь сердца), аллергическими (розацеа) [61, 62].

Стандартная «тройная терапия» хеликобактерной инфекции включает ингибитор протонной помпы (ИПП) (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки). В качестве альтернативы может рассматриваться четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки). Эффект препаратов

висмута заключается в его бактерицидном действии, протекторном влиянии на слизистый слой желудка, а также в потенцировании активности антибиотиков [63].

Еще одним вариантом терапии первой линии является «квадротерапия» без назначения препаратов висмута: ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол в указанных выше дозировках [60]. Любые названные комбинации препаратов предполагают их применение в течение не менее 10 дней [64, 65]. Многочисленными исследованиями было установлено, что квадротерапия с висмутом продолжает демонстрировать приемлемые результаты, в том числе, для эрадикации штаммов *H. pylori*, устойчивых к метронидазолу и кларитромицину [65, 66].

В качестве терапии второй линии используют квадротерапию с висмута трикалия дицитратом, ИПП, левофлаксацином и амоксициллином. Тройная терапия с левофлаксацином назначается гастроэнтерологом строго по показаниям [60].

Терапия третьей линии подбирается индивидуально с учетом предшествующих схем лечения и результатов определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [60].

В качестве антибиотиков резерва для лечения хеликобактерной инфекции с выявленной

резистентностью возбудителя к амоксициллину, метронидазолу и кларитромицину могут быть использованы рифабутин, фуразолидон и сифалоксацин [67, 68, 69].

Вместе с тем, некоторые исследования показали эффективность применения пробиотиков, например, содержащими *Saccharomyces boulardii*, в комбинации со средствами эрадикационной противомикробной терапии. Добавление пробиотиков в классические схемы терапии не только увеличило эффективность лечения, но и снизило вероятность возникновения побочных эффектов антимикробной терапии таких, как псевдомембранозный колит [70, 71, 72].

Существуют данные о безопасности и эффективности применения вонопропрана, орального калий-конкурентного блокатора секреции соляной кислоты, в двухкомпонентной комбинации с амоксициллином и в трехкомпонентной – с амоксициллином и кларитромицином [73, 74, 75]. Однако, данный препарат доступен для пациентов только в Азии.

Для оценки эффективности эрадикационной терапии могут быть использованы следующие методы: UBT, SAT, эндоскопия верхних отделов ЖКТ, произведенные по окончании курса лечения. При этом рекомендуется отменить терапию ИПП за 1–2 недели до проведения исследования [60, 76].

Новые методы терапии хеликобактерных инфекций

Современными перспективными подходами к лечению хеликобактерной инфекции являются создание вакцин, разработка новых антимикробных и других лекарственных препаратов, увеличивающих эффективность существующих схем лечения, а также оптимизация использования существующих схем антибиотикотерапии.

Разработка вакцины для лечения хеликобактерной инфекции ведется уже продолжительное время, однако до сих пор не оправдала ожиданий. С помощью биоинформатики для создания эффективной антихеликобактерной вакцины были отобраны потенциальные антигенные эпитопы: babA, fecA, parA, sabA, vacA и omp16 [77]. Было экспериментально показано на мышах, что применение подобных вакцин безопасно и эффективно [5, 78]. Однако в клинических испытаниях вакцины на основе данных антигенов не смогли показать существенной эрадикационной активности по сравнению с плацебо. Очевидно, что необходимо исследование вакцин, основанных на других эпитопах, например, UB-33 [39].

Одно из потенциальных решений проблемы антибиотикорезистентности *H. pylori* – использование препаратов антител. Takeshita H. et al., 2019 в эксперименте показали, что использование иммуноглобулинов против UB33-антигена значительно снижало степень хеликобактерной колонизации слизистого слоя желудка у мышей. В этой связи авторы рассматривают применение антител как перспективное направление в лечении хеликобактерных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *H. pylori* [39].

Перспективным также представляется поиск новых веществ, оказывающих бактерицидный эффект на *H. pylori*. Так, в опытах *in vitro* и *in vivo*

было показано, что эффективностью обладает интервенолин – природный хинолон с противоопухолевыми свойствами [79, 80].

Интересный подход – лечение *in situ*, повышающее эффективность эрадикационной терапии, предложен Liou J. et al., 2011, которые показали, что одноразовая эндоскопическая ирригация слизистой оболочки желудка муколитическим агентом и комбинацией антибиотиков (амоксициллин, кларитромицин и метронидазол) в 50% случаев ее применения оказалась достаточна для эрадикации *H. pylori* [81]. Однако необходимы дальнейшие исследования метода для его внедрения в клиническую практику.

Перспективным направлением в комплексном подходе к лечению хеликобактерной инфекции также представляется использование систем доставки антибиотиков на полимерных наночастицах. Подобные системы должны увеличить эффективность эрадикации и снизить вероятность возникновения побочных эффектов, связанных с антибиотикотерапией. Таргетную доставку антибиотиков в колонизированные *H. pylori* отделы желудка должно обеспечить применение наночастиц, связанных со специфическим лигандом. Используя подобные системы доставки, можно добиться пролонгированного высвобождения антибиотика, тем самым поддерживая его высокие концентрации в области мишени, колонизированной бактериями [82]. Например, Angsantikul P. et al., 2018, показали, что при использовании кларитромицина, помещенного в оболочку из плазменной мембраны гастрокитов вместе с наночастицами (AGS-NP), достигается эрадикация *H. pylori* как в опытах *in vitro*, так и *in vivo* (мышинная модель), причем использование подобных систем оказалось безопасным: гистологи-

ческое исследование желудка мышей не выявило признаков токсического воздействия AGS-NP [71]. Li P. et al., 2019, использовали похожую систему доставки кларитромицина на основе хитозана, заключенного в липидную оболочку для эрадикации биопленок, содержащих *H. pylori*. Полученные та-

ким образом липидно-полимерные наночастицы на основе рамнолипидов и хитозана с заключенным в них антибиотиком, эффективно разрушали матрикс биопленки, оказывали бактерицидный эффект и подавляли адгезию бактерий к клеткам-мишеням и дальнейшее образование биопленок [83].

Заключение

Таким образом, хеликобактерная инфекция остается важной проблемой не только российского, но и мирового здравоохранения. Несмотря на постоянно продолжающийся поиск новых методов диагностики хеликобактерной инфекции и способов эрадикации *H. pylori*, циркуляция и распространенность этого возбудителя в цело-

веческой популяции сохраняется в силу быстрого развития у него резистентности к противомикробным препаратам. В этой связи поиск новых специфичных и чувствительных неинвазивных методов диагностики и эффективного лечения хеликобактерной инфекции остается по-прежнему актуальным.

Литература | References

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311–5. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6. PMID: 6145023
2. Marshall B. J. The campylobacter pylori story. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;146:58–66. doi: 10.3109/00365528809099131. PMID: 3067335
3. Leontiadis G.I., Moayyedi P., Ford A. C. *Helicobacter pylori* infection. *BMJ Clin Evid*. 2009 Oct 1;2009:0406. PMID: 21718575.
4. Pohl D., Keller P.M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4629–4660. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4629. PMID: 31528091.
5. Sutton P., Boag J. M. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine*. 2019 Nov 28;37(50):7295–7299. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.001. PMID: 29627231.
6. Nawacki Ł., Czyż A., Bryk P., et al. Can urea breath test (UBT) replace rapid urea test (RUT)? *Pol Przegl Chir*. 2018 Jun 4;90(5):44–48. doi: 10.5604/01.3001.0012.0669. PMID: 30426947.
7. Kalali B., Mejías-Luque R., Javaheri A., Gerhard M. H. *pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:426309. doi: 10.1155/2014/426309. PMID: 24587595.
8. Kable M.E., Hansen L. M., Styer C. M., et al. Host Determinants of Expression of the *Helicobacter pylori* BabA Adhesin. *Sci Rep*. 2017 Apr 18;7:46499. doi: 10.1038/srep46499. PMID: 28418004.
9. Björnham O., Bugaytsova J., Borén T., Schedin S. Dynamic force spectroscopy of the *Helicobacter pylori* BabA-Lewis b binding. *Biophys Chem*. 2009 Jul;143(1–2):102–5. doi: 10.1016/j.bpc.2009.03.007. PMID: 19344994.
10. Aspholm-Hurtig M., Dailide G., Lahmann M., et al. Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin. *Science*. 2004 Jul 23;305(5683):519–22. doi: 10.1126/science.1098801. PMID: 15273394.
11. Mahdavi J., Sondén B., Hurtig M., et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 2002 Jul 26;297(5581):573–8. doi: 10.1126/science.1069076. PMID: 12142529.
12. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol*. 2017 Jul;74(7):863–869. doi: 10.1007/s00284-017-1256-4. PMID: 28444418.
13. De Brito B. B., Da Silva F. A. F., Soares A. S., et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5578–5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578. PMID: 31602159.
14. Clyne M., Ocroinin T., Suerbaum S., et al. Adherence of isogenic flagellum-negative mutants of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* to human and ferret gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2000 Jul;68(7):4335–9. doi: 10.1128/IAI.68.7.4335–4339.2000. PMID: 10858255.
15. Worku M.L., Karim Q.N., Spencer J., Sidebotham R. L. Chemotactic response of *Helicobacter pylori* to human plasma and bile. *J Med Microbiol*. 2004 Aug;53(Pt 8):807–811. doi: 10.1099/jmm.0.45636-0. PMID: 15272070.
16. Bollmann R., Seeburg A., Parschau J., et al. Genotypic and phenotypic determination of five virulence markers in clinical isolates of *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1997 Apr;17(4):263–71. doi: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01020.x. PMID: 9143884..
17. Wu J., Okamura D., Li M., et al. An alternative pluripotent state confers interspecies chimaeric competency. *Nature*. 2015 May 21;521(7552):316–21. doi: 10.1038/nature14413. Epub 2015 May 6. PMID: 25945737.
18. Chauhan N., Tay A. C. Y., Marshall B. J., Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*. 2019 Feb;24(1): e12544. doi: 10.1111/hel.12544. PMID: 30324717.
19. Atherton J. C., Peek R. M. Jr, Tham K. T., Cover T. L., Blaser M. J. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997 Jan;112(1):92–9. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70223-3. PMID: 8978347.
20. Kern B., Jain U., Utsch C., et al. Characterization of *Helicobacter pylori* VacA-containing vacuoles (VCVs), VacA intracellular trafficking and interference with calcium signalling in T lymphocytes. *Cell Microbiol*. 2015 Dec;17(12):1811–32. doi: 10.1111/cmi.12474. PMID: 26078003..
21. Caston R. R., Sierra J. C., Foegeding N. J., et al. Functional Properties of *Helicobacter pylori* VacA Toxin m1 and m2 Variants. *Infect Immun*. 2020 May 20;88(6): e00032–20. doi: 10.1128/IAI.00032–20. PMID: 32284370.

22. Kim J.M., Kim J.S., Yoo D.Y., et al. Stimulation of dendritic cells with *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin negatively regulates their maturation via the restoration of E2F1. *Clin Exp Immunol.* 2011 Oct;166(1):34–45. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04447.x. PMID: 21910723.
23. Lu H., Hsu P.I., Graham D.Y., Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4):833–48. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.009. PMID: 15825067.
24. Farzi N., Yadegar A., Aghdaei H. A., Yamaoka Y., Zali M.R. Genetic diversity and functional analysis of oipA gene in association with other virulence factors among *Helicobacter pylori* isolates from Iranian patients with different gastric diseases. *Infect Genet Evol.* 2018 Jun;60:26–34. doi: 10.1016/j.meegid.2018.02.017. PMID: 29452293.
25. Miftahussurur M., Yamaoka Y., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* as an oncogenic pathogen, revisited. *Expert Rev Mol Med.* 2017 Mar 21;19: e4. doi: 10.1017/erm.2017.4. PMID: 28322182.
26. Franco A.T., Johnston E., Krishna U., et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Res.* 2008 Jan 15;68(2):379–87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0824. PMID: 18199531.
27. Kanada R., Uchida T., Tsukamoto Y., et al. Genotyping of the cagA gene of *Helicobacter pylori* on immunohistochemistry with East Asian CagA-specific antibody. *Pathol Int.* 2008 Apr;58(4):218–25. doi: 10.1111/j.1440-1827.2008.02214.x. PMID: 18324914.
28. Selbach M., Moese S., Hauck C.R., Meyer T.F., Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2002 Mar 1;277(9):6775–8. doi: 10.1074/jbc.C100754200. PMID: 11788577.
29. Ren S., Higashi H., Lu H., Azuma T., Hatakeyama M. Structural basis and functional consequence of *Helicobacter pylori* CagA multimerization in cells. *J Biol Chem.* 2006 Oct 27;281(43):32344–52. doi: 10.1074/jbc.M606172200. PMID: 16954210.
30. Yamaoka Y., Osato M.S., Sepulveda A.R., et al. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: separation of *H. pylori* from East Asian and non-Asian countries. *Epidemiol Infect.* 2000 Feb;124(1):91–6. doi: 10.1017/s0950268899003209. PMID: 10722135.
31. Nishikawa H., Hatakeyama M. Sequence Polymorphism and Intrinsic Structural Disorder as Related to Pathobiological Performance of the *Helicobacter pylori* CagA Oncoprotein. *Toxins (Basel).* 2017 Apr 13;9(4):136. doi: 10.3390/toxins9040136. PMID: 28406453.
32. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer.* 2004 Sep;4(9):688–94. doi: 10.1038/nrc1433. PMID: 15343275.
33. Hatakeyama M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Oncogene.* 2008 Nov 24;27(55):7047–54. doi: 10.1038/onc.2008.353. PMID: 19029944.
34. Shibayama K., Wachino J., Arakawa Y., et al. Metabolism of glutamine and glutathione via gamma-glutamyltranspeptidase and glutamate transport in *Helicobacter pylori*: possible significance in the pathophysiology of the organism. *Mol Microbiol.* 2007 Apr;64(2):396–406. doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.05661.x. PMID: 17381553.
35. Kim K.M., Lee S.G., Kim J.M., et al. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyltranspeptidase induces cell cycle arrest at the G1-S phase transition. *J Microbiol.* 2010 Jun;48(3):372–7. doi: 10.1007/s12275-010-9293-8. PMID: 20571956.
36. Schmees C., Prinz C., Treptau T., et al. Inhibition of T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):1820–33. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.031. PMID: 17484877.
37. Oertli M., Noben M., Engler D.B., et al. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 19;110(8):3047–52. doi: 10.1073/pnas.1211248110. PMID: 23382221.
38. Gong M., Ling S.S., Lui S.Y., Yeoh K.G., Ho B. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 2010 Aug;139(2):564–73. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050. PMID: 20347814.
39. Takeshita H., Watanabe E., Norose Y., Ito Y., Takahashi H. Neutralizing antibodies for *Helicobacter pylori* urease inhibit bacterial colonization in the murine stomach in vivo. *Biomed Res.* 2019;40(2):87–95. doi: 10.2220/biomedres.40.87. PMID: 30982804.
40. Fouladi M., Sarhadi S., Tohidkia M., et al. Selection of a fully human single domain antibody specific to *Helicobacter pylori* urease. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 Apr;103(8):3407–3420. doi: 10.1007/s00253-019-09674-6. PMID: 30810777.
41. Nim Y.S., Wong K.B. The maturation pathway of nickel urease. *Inorganics.* 2019;7(7). doi: 10.3390/inorganics7070085.
42. Pagoni A., Daliani T., Macegoniuk K., Vassiliou S., Berlicki L. Catechol-based inhibitors of bacterial urease. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019 May 1;29(9):1085–1089. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.02.032. PMID: 30850166.
43. Rain J.C., Selig L., De Reuse H., et al. The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2001 Jan 11;409(6817):211–5. doi: 10.1038/35051615. PMID: 11196647.
44. Yuen M.H., Fong Y.H., Nim Y.S., Lau P.H., Wong K.B. Structural insights into how GTP-dependent conformational changes in a metallochaperone UreG facilitate urease maturation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 Dec 19;114(51):E10890–E10898. doi: 10.1073/pnas.1712658114. PMID: 29203664.
45. Weeks D.L., Eskandari S., Scott D.R., Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science.* 2000 Jan 21;287(5452):482–5. doi: 10.1126/science.287.5452.482. PMID: 10642549.
46. Bury-Moné S., Skouloubris S., Labigne A., De Reuse H. The *Helicobacter pylori* Urel protein: Role in adaptation to acidity and identification of residues essential for its activity and for acid activation. *Mol. Microbiol.* 2001; 42(4):1021–1034. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02689.x.
47. Makristathis A., Hirschl A.M., Mégraud F., Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019 Sep; 24 (Suppl 1): e12641. doi: 10.1111/hel.12641. PMID: 31486244.
48. Kawano K., Yazumi S., Kawano R., Nishi K. Detection Capability of the Stool *Helicobacter pylori* Antigen Kit Using Gastric Juice Collected during Esophagogastroduodenoscopy. *Chin Med J (Engl).* 2018 Sep 20;131(18):2252–2253. doi: 10.4103/0366-6999.240818. PMID: 30203808.
49. Sabbagh P., Mohammadnia-Afrouzi M., Javanian M., et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol*

- Infect Dis.* 2019 Jan;38(1):55–66. doi: 10.1007/s10096–018–3414–4. PMID: 30414090.
50. Lopes A.I., Vale F.F., Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection – recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28;20(28):9299–313. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9299. PMID: 25071324.
51. Dahlén G., Hassan H., Blomqvist S., Carlén A. Rapid urease test (RUT) for evaluation of urease activity in oral bacteria in vitro and in supragingival dental plaque ex vivo. *BMC Oral Health.* 2018 May 18;18(1):89. doi: 10.1186/s12903–018–0541–3. PMID: 29776416.
52. Aumpan N., Vilaichone R.K., Chotivitayatarakorn P., et al. High Efficacy of Rapid Urine Test for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Thai People. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 May 25;20(5):1525–1529. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1525. PMID: 31128058.
53. Son J.H., Lebwohl B., Sepulveda A.R., Lagana S.M. Utilization Rate of *Helicobacter pylori* Immunohistochemistry Is Not Associated With the Diagnostic Rate of *Helicobacter pylori* Infection. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019 Oct;27(9):694–698. doi: 10.1097/PAI.0000000000000680. PMID: 30499817.
54. Bordin D.S., Voynovan I.N., Kolbasnikov S.V., Embutnieks Y.V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90(12): 133–139. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020
Бордин Д. С., Войнован И. Н., Колбасников С. В., Эмбутниекс Ю. В. Методы диагностики инфекции *helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2018. 90(12):133–139.
55. Bachir M., Allem R., Benejat L., et al. Molecular detection of mutations involved in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Algeria. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Aug 1;73(8):2034–2038. doi: 10.1093/jac/dky167. PMID: 29762682.
56. Contreras M., Benejat L., Mujica H., et al. Real-time PCR detection of a 16S rRNA single mutation of *Helicobacter pylori* isolates associated with reduced susceptibility and resistance to tetracycline in the gastroesophageal mucosa of individual hosts. *J Med Microbiol.* 2019 Sep;68(9):1287–1291. doi: 10.1099/jmm.0.001051. PMID: 31364966.
57. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3): CD012080. doi: 10.1002/14651858.CD012080.pub2. PMID: 29543326.
58. Iannone A., Giorgio F., Russo F., et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 21;24(27):3021–3029. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.3021. PMID: 30038469.
59. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012 May;61(5):646–64. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302084. PMID: 22491499.
60. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288. PMID: 27707777.
61. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 7;24(29):3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204. PMID: 30090002.
62. Wang J.W., Tseng K.L., Hsu C.N., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. *PLoS One.* 2018 Jan 2;13(1): e0190219. doi: 10.1371/journal.pone.0190219. PMID: 29293574.
63. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* 2016 May;65(5):870–8. doi: 10.1136/gutjnl-2015–311019. PMID: 26848181.
64. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 11;(12): CD008337. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2. PMID: 24338763.
65. Fallone C.A., Moss S.F., Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):44–53. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.011. PMID: 30998990.
66. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309252. PMID: 26187502.
67. Ribaldone D.G., Fagoonee S., Astegiano M., et al. Rifabutin-Based Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Long-Term Prospective Study in a Large Cohort of Difficult-to-Treat Patients. *J Clin Med.* 2019 Feb 6;8(2):199. doi: 10.3390/jcm8020199. PMID: 30736338.
68. Miftahussurur M., Cruz M., Doohan D., et al. Five alternative *Helicobacter pylori* antibiotics to counter high levofloxacin and metronidazole resistance in the Dominican Republic. *PLoS One.* 2019 Mar 27;14(3): e0213868. doi: 10.1371/journal.pone.0213868. PMID: 30917150.
69. Miftahussurur M., Aftab H., Shrestha P.K., et al. Effective therapeutic regimens in two South Asian countries with high resistance to major *Helicobacter pylori* antibiotics. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Feb 15;8:40. doi: 10.1186/s13756–019–0482-x. PMID: 30815255.
70. Lv Z., Wang B., Zhou X., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015 Mar;9(3):707–716. doi: 10.3892/etm.2015.2174. PMID: 25667617.
71. Angsantikul P., Thamphiwatana S., Zhang Q., et al. Coating nanoparticles with gastric epithelial cell membrane for targeted antibiotic delivery against *Helicobacter pylori* infection. *Adv Ther (Weinh).* 2018 Jun;1(2):1800016. doi: 10.1002/adtp.201800016. PMID: 30320205.
72. Shi X., Zhang J., Mo L., et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(15): e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180. PMID: 30985706.
73. Sakurai K., Suda H., Ido Y., et al. Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 28;23(4):668–675. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.668. PMID: 28216974.
74. Ashida K., Honda Y., Sanada K., Takemura Y., Sakamoto S. The safety and effectiveness of vonoprazan-based *Helicobacter pylori* eradication therapy; a prospective post-marketing surveillance. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Dec;18(12):1255–1261. doi: 10.1080/14740338.2019.1676722. PMID: 31646920.
75. Furuta T., Yamade M., Kagami T., et al. Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of *Helicobacter pylori*.

- Digestion*. 2020;101(6):743–751. doi: 10.1159/000502287. PMID: 31434101.
76. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K., et al; Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jun;64(6):991–1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594. PMID: 28541262.
 77. Safavi M., Sabourian R., Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases*. 2016 Jan 16;4(1):5–19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.5. PMID: 26798626.
 78. Malfertheiner P., Selgrad M., Wex T., et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;3(10):698–707. doi: 10.1016/S2468–1253(18)30125–0. PMID: 30042064.
 79. Kawada M., Inoue H., Ohba S., et al. Intervonolin, a new antitumor compound with anti-*Helicobacter pylori* activity, from *Nocardia* sp. ML96–86F2. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013 Sep;66(9):543–8. doi: 10.1038/ja.2013.42. PMID: 23632919.
 80. Ohishi T., Masuda T., Abe H., et al. Monotherapy with a novel intervenolin derivative, AS-1934, is an effective treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018 Apr;23(2): e12470. doi: 10.1111/hel.12470. PMID: 29488678.
 81. Liou J.M., Lee Y.C., El-Omar E.M., Wu M.S. Efficacy and Long-Term Safety of *H. pylori* Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 28;11(5):593. doi: 10.3390/cancers11050593. PMID: 31035365.
 82. Safarov T., Kiran B., Bagirova M., Allahverdiyev A.M., Abamor E.S. An overview of nanotechnology-based treatment approaches against *Helicobacter Pylori*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Oct;17(10):829–840. doi: 10.1080/14787210.2019.1677464. PMID: 31591930.
 83. Li P., Chen X., Shen Y., et al. Mucus penetration enhanced lipid polymer nanoparticles improve the eradication rate of *Helicobacter pylori* biofilm. *J Control Release*. 2019 Apr 28;300:52–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.02.039. PMID: 30825476.

К статье

Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции (стр. 15–26)

To article

Modern knowledge on pathogenesis, diagnosis and treatment of *helicobacter* infection (p. 15–26)

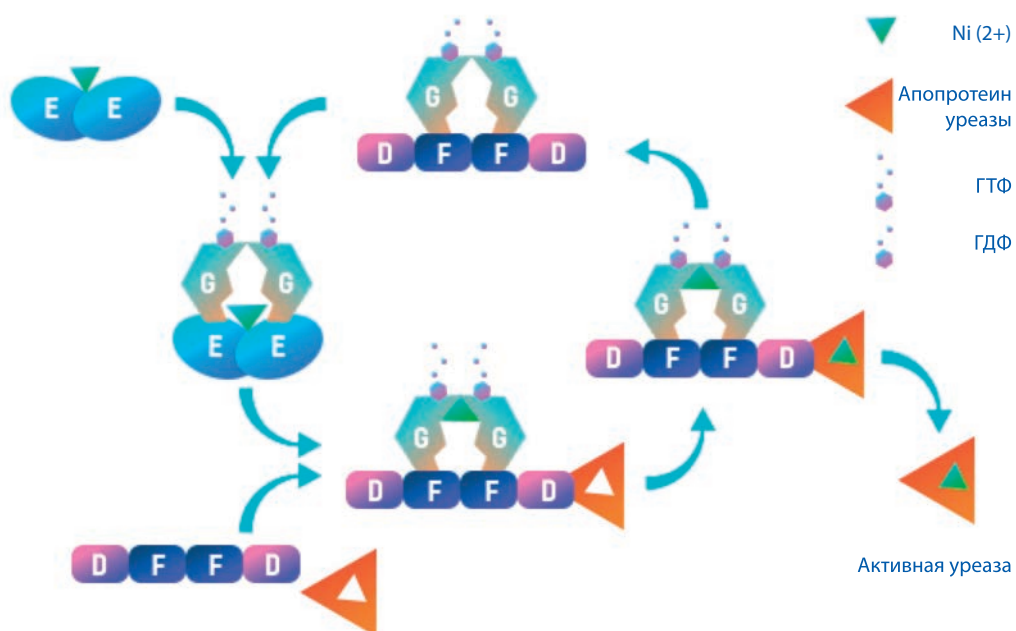


Рисунок 1.
Процесс «созревания»
уреазы

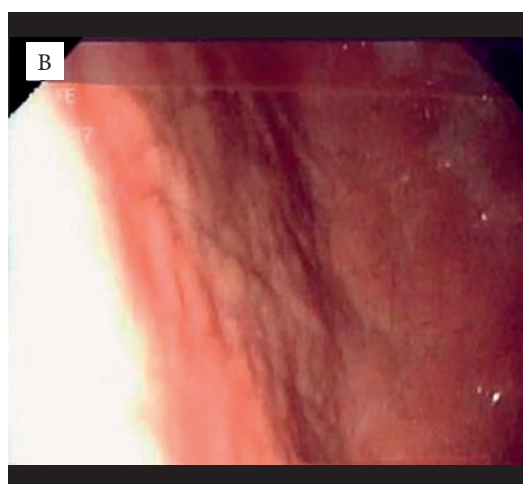


Рисунок 2.
Эндоскопическая картина
хеликобактерной инфекции
(Lopes et al., 2014)