

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-38-52>

УДК: 616–022.7.9

Helicobacter pylori-ассоциированная коморбидность

Сарсенбаева А. С.

ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, 454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Для цитирования: Сарсенбаева А. С. *Helicobacter pylori*-ассоциированная коморбидность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 38–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-38-52

✉ Для переписки:

Сарсенбаева

Айман Силкановна

aiman-ss@yandex.ru

Сарсенбаева Айман Силкановна, декан ИДПО, кафедра терапии ИДПО, профессор, доктор медицинских наук

Резюме

Известно, что инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) приводит к различным заболеваниям, таким как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и злокачественные заболевания, в том числе MALT-лимфома и рак желудка. На сегодняшний день изучены различные факторы патогенности и вирулентности бактерии *H. pylori*. Взаимодействие инфекции с клетками макроорганизма приводит к индукции воспалительных реакций посредством высвобождения цитокинов, активации апоптоза или пролиферации, что приводит к воспалению и нарушению функции эпителиального барьера. Этот процесс может способствовать перемещению факторов вирулентности *H. pylori* и медиаторов воспаления в кровоток и способствовать или усиливать развитие системного воспалительного ответа и возможные клинические эффекты инфекции *H. pylori* за пределами желудка. Целью данного обзора является уточнение имеющихся данных о *H. pylori*-ассоциированной коморбидности с заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, аутоиммунными заболеваниями и некоторыми другими патологиями вне системы пищеварения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, тромбоцитопеническая пурпура, псориаз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сахарный диабет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-38-52>

Helicobacter pylori-associated comorbidity

A. S. Sarsenbaeva

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 64, Vorovskogo street, Chelyabinsk city, 454092, Russia

For citation: Sarsenbaeva A. S. *Helicobacter pylori*-associated comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 38–52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-38-52

Aiman S. Sarsenbaeva, Dean of IDPO, Department of Therapy, IDPO, Professor, Doctor of Medical Sciences

✉ *Corresponding author:*

Aiman S. Sarsenbaeva
aiman-ss@yandex.ru

Summary

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is known to lead to various diseases such as gastric and duodenal ulcers, chronic gastritis and malignant diseases, including MALT lymphoma and stomach cancer. To date, various factors of pathogenicity and virulence of the *H. pylori* bacterium have been studied. The interaction of infection with host cells leads to the induction of inflammatory responses through the release of cytokines, activation of apoptosis or proliferation, which leads to inflammation and dysfunction of the epithelial barrier. This process can facilitate the movement of *H. pylori* virulence factors and inflammatory mediators into the bloodstream and promote or enhance the development of a systemic inflammatory response and the possible clinical effects of *H. pylori* infections outside the stomach. The purpose of this review is to clarify the available data on *H. pylori*-associated comorbidity with diseases of the cardiovascular, nervous, endocrine systems, autoimmune diseases and some other pathologies outside the digestive system.

Keywords: *Helicobacter pylori*, atherosclerosis, ischemic heart disease, asthma, thrombocytopenic purpura, psoriasis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diabetes

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) может приводить к различным заболеваниям, таким как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и злокачественные заболевания, в том числе MALT-лимфома и рак желудка [1–5]. Полиморфизм генов организма-хозяина, кодирующих интерлейкины, включая интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли и циклооксигеназу-2, увеличивает риск инфекции *H. pylori* и ее тяжелых последствий [6]. Штаммы *H. pylori* имеют разные гены, кодирующие факторы вирулентности, важные для развития заболевания [7–9], которые либо секретируются, ассоциируются с мембраной, либо транслоцируются в цитозоль клеток-хозяев через систему секреции IV типа, где они могут влиять на функции клетки-хозяина [3]. Штаммы *H. pylori* продуцируют различные адгезины, такие как антиген-связывающий адгезин группы крови (BabA), сиалированный адгезин, связанный с группой крови (SabA), липопроtein, связанный с адгезией (AlpA / B) и воспалительный белок внешней мембраны (OipA), которые способствуют развитию тесного контакта бактерий *H. pylori* с эпителием желудка [7–9]. Растворимые факторы, такие как уреазы и вакуолизирующий цитотоксин (VacA), изменяют выживаемость клеток желудка и межклеточную адгезию [10–15].

CagA *H. pylori* (ген A, связанный с цитотоксином) представляет собой высокоиммуногенный

белок, который может запускать воспалительные реакции в тканях желудка хозяина и влиять на морфологию, поляриность и пролиферацию клеток; CagA также модулирует активность иммунных клеток и увеличивает риск серьезных последствий, таких как язва желудка и рак [16–24]. Благодаря лизису бактериальных клеток CagA и другие факторы вирулентности *H. pylori* также могут доставляться в слизистую оболочку желудка в растворимой форме и влиять на иммунные клетки хозяина, проникающие в эту среду [23–26]. Более того, *H. pylori* непрерывно продуцирует фосфолипидные везикулы, которые могут распределяться по кровотоку и функционировать как вторичный внегастральный источник CagA и других факторов вирулентности [27–33]. Распознавание CagA слизистой оболочкой связано со стимуляцией эпителиальных клеток, которые продуцируют повышенные уровни различных цитокинов, включая интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и интерлейкин-8, за которым следует усиленная инфильтрация активированных нейтрофилов и тяжелое воспаление слизистой оболочки, которое увеличивает риск рака желудка [18, 34–37].

Кроме того, флагеллин и особенно были исследованы на предмет их роли в патогенезе *H. pylori* посредством активации NF- κ B и экспрессии хемокинов [38]. Предыдущие исследования показали, что липополисахарид *H. pylori*

обладает иммуномодулирующими свойствами, которые снижают эффективность фагоцитоза, цитотоксической активности и роста NK-клеток и Т-лимфоцитов [39–41].

Взаимодействие *H. pylori* с клетками-хозяевами приводит к прикреплению, индукции воспалительных реакций посредством высвобождения цитокинов/хемокинов, апоптоза или пролиферации, что в конечном итоге приводит к стойкой колонизации, тяжелому воспалению и нарушению функции эпителиального барьера [42, 43]. Этот процесс может способствовать перемещению факторов вирулентности *H. pylori* и медиаторов воспаления в кровоток и способствовать или усиливать развитие системного воспалительного ответа и возможные клинические эффекты инфекции *H. pylori* за пределами желудка [44, 45].

В 2019 году Yang S и группа авторов [46] продемонстрировали на животной модели положительную связь между инфекцией *H. pylori* и атеросклерозом. Авторы пришли к выводу, что CagA-положительная инфекция PMSS1 *H. pylori* (CagA-положительный штамм, который может перемещать CagA в клетки-хозяева) способствует образованию пенистых клеток, происходящих из макрофагов, и усиливает рост и нестабильность атеросклеротических бляшек на двух моделях животных. Циркулирующие экзосомы, полученные из эпителиальных клеток желудка, инфицированных *H. pylori* (Hp-GES-EV), поглощаются аортальной бляшкой, а CagA секретируется в Hp-GES-EV. Кроме того, CagA-содержащие экзосомы и рекомбинантный белок CagA усугубляют образование пенистых клеток макрофагов и развитие повреждений *in vitro* и *in vivo*, повторяя проатерогенные эффекты CagA-положительного *H. pylori*. Механически CagA подавляет транскрипцию транспортеров оттока холестерина путем подавления экспрессии транскрипционных факторов PPAR γ и LXRA и, таким образом, усиливает образование пенистых клеток.

В другом исследовании Sung KC и группа авторов [47] оценивали взаимосвязь между *H. pylori* и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на 58981 пациентах. Множественный ковариационный анализ (MANCOVA) статуса инфекции *H. pylori* показал, что триглицериды, холестерин ЛПВП и аполипопротеины достоверно связаны с инфекцией *H. pylori* ($p < 0,05$). Инфекция *H. pylori* была связана с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от наличия язвенной болезни. Это согласуется с результатами других исследований, в которых показано, что инфекция *H. pylori* сама по себе может быть одним из факторов, влияющих на атеросклероз за счет модуляции липидных профилей. Эти результаты согласуются с данными Iwai N., et al [48], продемонстрировавшим в своем исследовании, что эрадикация *H. pylori* внесла значительный вклад в улучшение липидных параметров у лиц с дислипидемией за счет увеличения уровней ЛПВП и снижения соотношения ЛПНП / ЛПВП.

Убедительными представляются данные мета-анализа, проведенного Liu J., Wang F., Shi S. в 2015 году [49]. Авторами было включено 26 исследований случай-контроль с участием 5829

пациентов с инфарктом миокарда и более 16 000 контрольных пациентов. Инфекция *H. pylori* была связана с повышенным риском инфаркта миокарда (ОШ: 2,10, 95% ДИ: 1,75–2,53, $p = 0,06$). Авторы также обнаружили значительную связь между бактериями *H. pylori* и риском инфаркта миокарда у молодых людей (ОШ: 1,93, 95% ДИ: 1,41–2,66, $p = 0,07$), у пожилых людей (ОШ: 2,02, 95% ДИ: 1,60–2,54, $p = 0,29$), у европеоидов (ОШ: 2,29, 95% ДИ: 1,99–2,63, $p = 0,12$) и у азиатов (ОШ: 1,75, 95% ДИ: 1,12–2,73, $p = 0,08$).

Весьма интересные данные получены Tabata N., et al. [50], исследовавшим пациентов с острым коронарным синдромом. Частота одновременно присутствия полиморфизмов интерлейкина-1 и серопозитивности по *H. pylori* в группах острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST составила 25,7% и 42,7% соответственно ($P = 0,012$). Серопозитивные по *H. pylori* субъекты с полиморфизмом интерлейкина-1 показали значительно более высокие уровни С-реактивного белка высокой чувствительности (0,04–0,12 против 0,02–0,05; $P < 0,001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что носительство *H. pylori*-серопозитивности и полиморфизма интерлейкина-1 было достоверно связано с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (отношение шансов 2,32; 95% доверительный интервал 1,23–4,37; $P = 0,009$). Авторы заключили, что совпадение серопозитивности *H. pylori* и полиморфизма интерлейкина-1 достоверно связано с более высокими уровнями высокочувствительного С-реактивного белка и повышенным риском инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2018 году в китайской популяции на 5246 пациентах, выявило высокую распространенность артериальной гипертензии у серопозитивных пациентов с *H. pylori* (ОШ = 1,23; 95% ДИ: 1,04–1,46) [51]. Авторами не обнаружено значимого взаимодействия между инфекцией *H. pylori* и возрастом, полом и индексом массы тела в отношении распространенности гипертензии (все значения P для взаимодействия $> 0,05$). Одним из механизмов, который может объяснить эту ассоциацию, является продукция воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-6 и с-реактивный белок, индуцированная *H. pylori* [52]. Как было показано ранее, данные цитокины вызывают инсулинорезистентность, способствуя общему периферическому сосудистому сопротивлению и атеросклеротическому процессу, что, в свою очередь, связано с гипертензией [53].

В 2016 году Sun J., et al. [54] опубликовали результаты крупного мета-анализа, выполненного по исследованиям, опубликованным с января 1992 г. по апрель 2014 г. Все исследования включали данные проспективных когортных исследований событий ИБС или смертей от ИБС. Во всех оценках применялись модели случайных эффектов. Авторы получили данные о том, что инфекция *H. pylori* увеличила риск ИБС на 11% (19 исследований, $n = 22\,207$, отношение рисков (OR) = 1,11, 95% ДИ: 1,01–1,22). Этот эффект был больше в исследованиях

с периодом наблюдения менее 5 лет (ОР = 1,15, 95% ДИ: 1,00–1,32). Однако этот эффект не был значимым для исследований со сроком наблюдения ≥ 10 лет ($n = 5100$, ОР = 1,04, 95% ДИ: 0,87–1,24). Ни Cag-A серопозитивные, ни Cag-A серонегативные штаммы *H. pylori* не были связаны со значительным повышением риска ИБС или смерти на основании текущих опубликованных данных. Авторы сделали вывод, что инфекция *H. pylori* увеличивала риск ИБС, особенно в раннем периоде жизни пациента, но эта связь была слабее или могла быть замаскирована другими факторами риска ИБС в долгосрочных наблюдениях.

Tamura A., et al. [55] предложили гипотезу, объясняющую положительную связь между *H. pylori* и ИБС. Авторы провели гастроскопию с биопсией желудка и измерили уровни гомоцистеина, витамина B12 и фолиевой кислоты в плазме натощак у 93 пациентов, которым была проведена диагностическая коронарная ангиография. Показатели атрофии желудка были выше у пациентов с инфекцией *H. pylori*, чем у пациентов без нее (3,9 $\pm$ 1,4 против 2,2 $\pm$ 1,8, $p < 0,0001$). У пациентов с инфекцией *H. pylori* были более низкие уровни витамина B12 (630 $\pm$ 222 против 747 $\pm$ 259 пг / мл, $p = 0,02$) и фолиевой кислоты (6,2 $\pm$ 2,1 против 7,4 $\pm$ 2,8, $p = 0,046$), а также более высокие уровни гомоцистеина (11 $\pm$ 4,9 против 8,3 $\pm$ 2,1 нмоль / мл, $p = 0,01$), чем у пациентов без инфекции *H. pylori*. Уровни гомоцистеина в плазме обратно коррелировали с уровнем витамина B12 и фолиевой кислоты в плазме и положительно с оценками атрофии. Авторы предположили, что хронический атрофический гастрит, вызванный *H. pylori*, снижает уровень витамина B12 и фолиевой кислоты в плазме, тем самым повышая уровень гомоцистеина.

В недавнем исследовании, проведенном Kutluana U., Kilciler A. G. [56], изучалась взаимосвязь между уровнями витамина B12, фолиевой кислоты, гомоцистеина и скоростью пульсовой волны у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией, атрофическим гастритом и неатрофическим хроническим гастритом без метаплазии. Скорость пульсовой волны была выше у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией и атрофическим гастритом, чем в контроле ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Уровни витамина B12 были значительно ниже у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией и атрофическим гастритом, чем в контрольной группе ($p < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно). Уровни фолиевой кислоты были значительно ниже у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровни гомоцистеина были значительно выше у пациентов с желудочно-кишечной метаплазией и атрофическим гастритом, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). Анализ логистической регрессии показал, что кишечная метаплазия, атрофический гастрит и дефицит витамина B12 были прогностическими факторами артериальной жесткости. Авторами заключили, что снижение всасывания вышеупомянутых питательных веществ из-за атрофического гастрита и желудочно-кишечной метаплазии во время инфекции *H. pylori* приводит к увеличению жесткости артерий.

В последнее время внимание ученых сосредоточено и вокруг аутоиммунных заболеваний, связанных с нарушением регуляции иммунной системы, сопровождающихся потерей толерантности к аутоантигенам [57]. Считается, что эти заболевания имеют многофакторную этиологию и их могут вызывать возбудители инфекционных заболеваний. Иммунологический ответ против *H. pylori* может вызвать воспалительное состояние, которое потенциально приводит к развитию перекрестно-реактивных антител [58].

Jackson L. и коллеги [59] обнаружили, что хроническая инфекция *H. pylori* связана с повышенным риском повышения уровня С-реактивного белка в сыворотке, что указывает на продолжающееся воспалительное состояние. Это хроническое воспаление может привести к продолжающейся антигенной стимуляции и вызвать системный воспалительный ответ и, следовательно, заболевание за пределами пищеварительной системы [59]. Другое исследование показало, что молекулярная мимикрия антигенов *H. pylori* активирует перекрестно-реактивные Т-клетки при аутоиммунном гастрите [60]. Было показано, что компоненты *H. pylori* (особенно уреазы) активируют В-клетки для выработки ревматоидного фактора IgM, анти-дцДНК и анти-фосфолипидных холиновых антител [61]. Первые исследования относятся к тем немногим (по сравнению с подавляющим большинством исследований), которые в некоторой степени обеспечивают механистический подход к тому, как патоген может вызвать потерю иммунологической толерантности, которая является важным компонентом для иницирования антиген-управляемого аутоиммунитета. Подобные механизмы были предложены в отношении белка теплового шока (hsp) 60 [62]. Еще одно исследование, которое может подтвердить важную роль *H. pylori* в развитии аутоиммунных заболеваний (а не только в индукции аутоантител), получено в результате исследований аутоиммунных заболеваний на животных моделях. Заражение самцов мышей C57BL / 6 *H. pylori* может вызывать заболевание, напоминающее человеческий первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ/ПБХ) [63].

Было предложено множество механизмов, лежащих в основе молекулярной мимикрии между *H. pylori* и хозяином, и было предпринято много усилий для идентификации гомологичных последовательностей между полипептидами *H. pylori* и хозяина, включая аденозинтрифосфатные АТФ-азы Р-типа CsrA и CsrP, которые участвуют в транспорте тяжелого металла, железа, АТФазы из 686 п.н., аминокислотной АТФ-азы, VsaA и бета-цепи уреазы по сравнению с H + K + -АТФазой желудка [64–67], белка теплового шока (Hsp) A по сравнению с GroEs, HspB по сравнению с хозяином массой 60 кДа Hsp [68] и гемагглютинин / протеаза (hsp) против карбоангидразы [69]. Однако остается неясным, участвуют ли и как часто аутоантитела, индуцированные в ответ на инфекцию *H. pylori*, в различных постинфекционных патологиях из-за индуцированных патогеном аутореактивных Т-лимфоцитов или антител. Согласно одной из гипотез, между бактерией *H. pylori* компонентами макроорганизма существует явление

молекулярной мимикрии [70]. Предполагается, что хроническое воздействие компонентов *H. pylori* на иммунную систему хозяина, которые имеют гомологичные последовательности с клеточными или растворимыми соединениями хозяина, может инициировать продукцию аутоантител. Однако следует выяснить, как часто аутоантитела, возникающие во время инфекции *H. pylori*, участвуют в различных постинфекционных патологиях [70].

Некоторые авторы наблюдали связь между риском развития розацеа и инфекцией *H. pylori* [71]. Этими же авторами получены данные о том, что лечение этой бактериальной инфекции резко снижает тяжесть розацеа [71]. Другие авторы наблюдали такие же ассоциативные результаты и рекомендовали пациентам с розацеа, положительным на *H. pylori*, проводить бактериальную эрадикацию [72–74]. Однако Jørgensen AR и коллеги [75] в результате мета-анализа пришли к выводу, что причинно-следственная связь между розацеа и инфекцией *H. pylori* слабая (ОШ = 1,68, 95% ДИ: 1,100–2,84, $P = 0,052$) и что эрадикационная терапия *H. pylori* не достигает желаемых результатов. статистическая значимость, необходимая для его рекомендации по массе ($RR = 1,28$, 95% ДИ: 0,98–1,67, $P = 0,069$) [75]. Противоположность результатов, найденных в литературе, может быть связана, среди прочего, с большим разнообразием используемых методологических и статистических планов.

Связь псориаза с инфекцией *H. pylori* была исследована ранее при поиске антител против *H. pylori* у пациентов с псориазом без известных жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта [76]. Недавний мета-анализ Yu M., et al. [21] обнаружил убедительные доказательства, демонстрирующие эту связь (ОШ = 1,19, 95% ДИ: 1,15–2,52, $P = 0,008$). Исследователи подчеркнули, что частота инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов со средней степенью поражения и тяжелой формой псориаза (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,42–3,63, $I^2 = 27\%$), в отличие от пациентов с более легкой формой заболевания (ОШ = 1,10; 95% ДИ: 0,79–1,54, $I^2 = 0\%$) [77].

Исследования показывают противоречивые данные о причинно-следственной связи *H. pylori* с хронической крапивницей. Интересно, что два недавних мета-анализа показали, что улучшение при хронической крапивнице было напрямую связано не с искоренением *H. pylori*, а с применяемой антибактериальной терапией, и даже если лечение не было эффективным, наблюдалась значительная ремиссия при хронической крапивнице у этих пациентов [78, 79].

В литературе мало исследований о связи такого аутоиммунного заболевания, как очаговая алопеция, с инфекцией *H. pylori*. В иранском исследовании случай-контроль наблюдалась статистически значимая связь риска очаговой алопеции у пациентов с инфекцией *H. pylori* (ОШ = 2,263, 95% ДИ: 1,199–4,273). Однако, ограничения исследования, такие как неспособность контролировать некоторые искажающие переменные, ослабляют эти доказательства [80].

Первое исследование, направленное на определение распространенности *H. pylori* у пациентов с астмой, было проведено в 2000 г. и не принесло

окончательных результатов [81]. Tsang K. W. с коллегами определяли сыровороточные уровни IgG, специфичных к *H. pylori*, у пациентов с астмой (90 пациентов) и контрольной группы (97 человек), включенных проспективно. Распространенность *H. pylori* среди пациентов с астмой и контрольной группы достоверно не различалась ($P > 0,05$). Уровни IgG к *H. pylori* в сыворотке не коррелировали с прогнозируемым ОФВ1%, прогнозируемым % ФЖЕЛ или продолжительностью астмы ($P > 0,05$). Исследования в данном направлении продолжались в связи с ростом заболеваемости и тяжести течения бронхиальной астмы. В 2013 г. Wang Q., Yu C., Sun Y. [82] провели поиск исследований, в которых оценивалась связь между *H. pylori* и астмой. Для анализа были отобраны 19 исследований: 9 перекрестных исследований, 7 исследований случай-контроль и 3 проспективных когортных исследования. Объединенные ОШ для связи между астмой и инфекцией *H. pylori* составили 0,84 (95% ДИ: 0,74–0,96) в девяти поперечных исследованиях, 0,94 (95% ДИ: 0,79–1,12) в семи исследованиях случай-контроль и 0,82 (95% ДИ: 0,53–1,27) в трех когортных исследованиях. Объединенный ОШ для всех включенных исследований составил 0,81 (95% ДИ: 0,72–0,91) у детей и 0,88 (95% ДИ: 0,71–1,08) у взрослых. Авторы обнаружили слабые доказательства обратной связи между астмой и инфекцией *H. pylori* как у детей, так и у взрослых [82].

В более свежем мета-анализе 2017 г. Chen C., et al [83] проанализировали 24 исследования, в том числе 8 исследований случай-контроль, состоящих из 1247 случаев и 2410 контрольных случаев, и 16 перекрестных исследований с участием 50 290 участников (4 185 случаев и 46 105 других случаев). Инфекция *H. pylori* была значительно обратно связана с риском астмы в исследованиях случай-контроль (ОШ 0,83, 95% ДИ 0,71–0,98), но была погранично значимой в поперечных исследованиях (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,76–1,02). Наблюдаемая обратная ассоциация сохранялась для CagA-положительной инфекции *H. pylori* (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,63–0,93, P для взаимодействия = 0,03), но не для CagA-отрицательных штаммов (ОШ 1,08, 95% ДИ 0,66–1,78). Существенной разницы между возрастными и региональными подгруппами авторы не обнаружили [83]. Таким образом, инфекция *H. pylori* может рассматриваться как защитный фактор для астмы, особенно у детей и пациентов с CagA-положительным штаммом *H. pylori* [82,83].

Инфекция *H. pylori*, как и другие микробные антигены, имеет тенденцию вызывать, особенно у взрослых, поляризованный ответ Th1. Этот баланс про-Th1 ингибирует активацию иммунного ответа Th2, фундаментального в патофизиологии астмы и аллергии, тогда как активация эозинофилов и выработка IgE зависят от IL-4 и IL-5 [84]. Активирующий нейтрофилы белок *H. pylori* (*H. pylori*-NAP) может вызывать эту поляризацию *in vivo* и *in vitro* и может быть целью при разработке стратегии лечения или профилактики астмы и других аллергических заболеваний [85]. У детей инфекция *H. pylori* вызывает преобладающий паттерн Treg [86], который либо подавляет Th2-опосредованный аллергический ответ. Более

того, титр IgG к *H. pylori* у детей обратно коррелировал с тяжестью астмы [87]. Этот ответ, запускаемый против бактериальных антигенов, является сильным и может подавлять ответы на аутоантигены и аллергены [88]. Другой механизм, который может объяснить более низкую заболеваемость астмой у носителей *H. pylori*, заключается в том, что присутствие бактерий, особенно штаммов CagA+, защищает от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), уменьшая астму, связанную с ГЭРБ, и обострения, связанные с этим состоянием [89]. Учитывая, что инфекция *H. pylori* связана с недостаточной домашней гигиеной, некоторые авторы и исследования подтверждают, что инфекцию следует рассматривать как биомаркер тяжелого состояния, а не как специфический защитный фактор для аллергических заболеваний [90].

Несколько исследований обнаружили связь между инфекцией *H. pylori* и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Некоторые авторы предполагают, что CagA стимулирует синтез антител против CagA, которые перекрестно реагируют с поверхностными антигенами тромбоцитов, вызывающими идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру [91,92]. Gasbarrini A и группа авторов наблюдали увеличение количества тромбоцитов у пациентов после эрадикации *H. pylori* [93]. Проспективное бразильское исследование [94] продемонстрировало увеличение количества тромбоцитов после элиминации бактерий *H. pylori* у части *H. pylori*-позитивных пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Кроме того, значительное снижение уровней цитокинов провоспалительных профилей Th1 и Th17, а также увеличение противовоспалительных цитокинов, связанных с регуляторными Т-клетками (Treg) и Th2, наблюдались у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой с *H. pylori*-положительным статусом, у которых наблюдалось увеличение количества тромбоцитов после эрадикации *H. pylori* [94]. Недавно опубликованный мета-анализ [95] подтверждает значительный терапевтический эффект эрадикации *H. pylori* на пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Авторы предполагают, что эти данные могут быть приняты во внимание при лечении пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ОШ = 1,93, 95% ДИ: 1,01–3,71, P = 0,05) [95]. Однако, данный анализ включал исследования с ограниченным числом людей, несколько исследований со взрослыми и охватил небольшие различия этнических групп. Тем не менее, важно подчеркнуть, что поиск и ликвидация инфекции *H. pylori* рекомендованы клиническими рекомендациями по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [96].

Положительная связь между инфекцией *H. pylori* и сахарным диабетом (СД) была обнаружена в мета-анализе 39 исследований, в которых приняли участие более 20 тысяч пациентов, проведенным Wang F., Liu J., Lv Z. (2013) [97]. В мета-анализ было включено 37 исследований случай-контроль и 2 когортных исследования. *H. pylori* ассоциировался с повышенным риском развития сахарного диабета как первого, так и второго типа (отношение шансов

(ОШ) 2,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,82–2,20, P для гетерогенности = 0,07). Инфекция также была связана с повышенным риском сахарного диабета 1 и 2 типа по отдельности (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,52–2,60, P для гетерогенности = 0,15 и ОШ 2,15, 95% ДИ 1,81–2,55, P для гетерогенности = 0,24 соответственно). Кроме того, авторы обнаружили значительную связь между инфекцией *H. pylori* и риском диабетической нефропатии (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,10–2,33, P для гетерогенности = 0,44).

Кроме того, инфекция *H. pylori* не только увеличивает риск СД, но и ухудшает удовлетворительный контроль уровня гликемии у пациентов с СД. Мета-анализ, включавший 35 исследований, показал, что уровни гликированного гемоглобина A были значительно выше у *H. pylori*-положительных пациентов по сравнению с *H. pylori*-отрицательными людьми (средневзвешенная разница 0,50, 95% ДИ: 0,28–0,72, P < 0,001) [98]. Однако, в этих исследованиях не учитываются другие факторы, влияющие на гликемический контроль, такие как индекс ожирения и статус курения, то может влиять на интерпретацию результатов. Среди гипотез о том, как *H. pylori* увеличивает риск СД, считается, что повышенная продукция цитокинов приводит к фосфорилированию остатков серина из субстрата рецептора инсулина, связь которого с рецепторами инсулина оказывается недостаточной [99].

В 2007 г. группа авторов в Японии [100] обследовали 105 больных рассеянным склерозом и 85 здоровых добровольцев. Исследуемым проводили иммуноферментный анализ с использованием антител против *H. pylori*. Серопозитивность *H. pylori* была значительно ниже у пациентов с рассеянным склерозом (22,6%) по сравнению со здоровыми (42,4%) (p = 0,0180). У пациентов с рассеянным склерозом (РС) серопозитивность *H. pylori* показала значительную обратную связь со средним баллом EDSS и выполнением критериев MPT Макдональда (ОШ = 0,61, p = 0,0344 и ОШ = 0,11, p = 0,0297). Авторы пришли к выводу, что инфекция *H. pylori* является защитным фактором против рассеянного склероза у японцев.

В 2016 г. Jaruvongvanich V. и коллеги [101] провели мета-анализ по всесторонним базам данных, включая PubMed / MEDLINE и EMBASE. Авторы включили обзорные исследования у взрослых, оценивающие связь между инфекцией *H. pylori* и рассеянным склерозом. Проанализированы данные из шести наблюдательных исследований с участием 1902 человек. Результаты анализа продемонстрировали значительно более низкую распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов с РС по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола (ОШ = 0,59, 95% ДИ: 0,37–0,94, P = 0,03) [101]. В этом же 2016 г. Yao G. и группа авторов [102] представили данные другого мета-анализа, в котором было отобрано девять исследований с участием 2806 случаев (1553 пациента с РС и 1253 контрольных). В целом распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с РС была ниже, чем в контрольных группах (24,66% против 31,84%, ОШ = 0,69, 95% ДИ: 0,57–0,83, P < 0,0001). Анализ подгрупп показал, что уровни инфекции *H. pylori* среди пациентов с РС были ниже, чем

у контрольных субъектов в западных странах (11,90% против 16,08%, ОШ = 0,63, 95% ДИ: 0,43–0,91, $P = 0,01$), но были статистически не значимы в странах Востока (39,39% против 43,82%, ОШ = 0,79, 95% ДИ: 0,55–1,14, $P = 0,20$). Авторы заключили, что инфекция *H. pylori* и рассеянный склероз имеют отрицательную корреляцию, особенно в западных странах [102].

Таким образом, проведенные ранее исследования позволяют рассматривать инфекцию *H. pylori* как фактор защиты от РС, что согласуется с гипотезой гигиены, предполагающей, что воздействие микробных агентов в детстве модулирует иммунную систему человека, предотвращая развитие иммунной гиперчувствительности во взрослом состоянии [103]. Возможно, с этим процессом может быть связан и другой механизм – ингибирующая индукция *H. pylori* по сравнению с иммунным ответом Th1 и Th17 с помощью FoxP3-позитивных регуляторных клеток [104].

Интересно, что иммунный ответ против инфекции *H. pylori*, по-видимому, также может зависеть от рассеянного склероза. Так, Cossu D и авторы [105] показали, что в когорте, которая включала 119 пациентов с РС (большинство из них с острым ремиттирующе-рецидивирующим РС), у пациентов с положительной реакцией на *H. pylori* отсутствовал гуморальный ответ на белок *H. pylori* HP986 [105].

Интересными представляются данные другого исследования. В 2017 г. группой авторов (Efthymiou G., Dardiotis E., Liaskos C., et al.) [106] впервые проведен всесторонний анализ реактивности антител против большинства антигенов *H. pylori* у пациентов с рассеянным склерозом. Чтобы оценить, является ли реактивность антител *H. pylori* против отдельных антигенов бактерии патогенетически значимой для рассеянного склероза, авторы систематически исследовали распространенность и клиническую значимость антител против 14 иммунодоминантных и субдоминантных антигенов *H. pylori* с помощью ELISA и иммуноблоттинга в 139 последовательных исследованиях. В исследование вошли 102 пациента с РС с ремиттирующим рецидивом (RRMS) и 37 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (SPMS). Также были протестированы сыворотки от 39 пациентов с болезнью Паркинсона, 21 с болезнью Альцгеймера и 68 здоровых людей из контрольной группы. Анти-флагеллин и анти-p41 антитела при РС встречались реже, чем в группе контроля (39,4%, 48,5% соответственно). Антитела против 5 из 14 антигенов встречались в группе RRMS реже, чем в контрольной группе, включая p41, p54-флагеллин, p29-UreA, p67-FSH и p120-CagA. Анти-VacA антитела чаще встречались при SPMS, чем в группе контроля (42,1 против 12,1%, $p = 0,019$). Анти-p54, анти-p29-UreA и анти-p26 коррелировали с расширенной шкалой статуса инвалидности (EDSS) ($p = 0,017$, $p = 0,005$, $p = 0,002$, соответственно). Анти-p26 и анти-p17 коррелировали с количеством рецидивов ($p = 0,037$ и $p = 0,047$, соответственно). Авторы предположили связь между анти-*H. pylori* и первым типом РС. Таким образом, распознавание антигенов *H. pylori* антителами влияет не только статус

положительности для РС, но и формы проявления этого аутоиммунного заболевания [106].

Shindler-Itskovitch T. и авторы [107] в 2016 провели мета-анализ, в который вошли 13 обсервационных исследований связи между *H. pylori* и деменцией. Результаты показали, что пациенты с положительной реакцией на *H. pylori* имели более высокий риск развития деменции по сравнению с неинфицированными (ОШ = 1,7, 95% ДИ: 1,17–2,49). Однако, когда рассматривались только пациенты с болезнью Альцгеймера, такая ассоциация не была статистически значимой (ОШ = 1,39, 95% ДИ: 0,76–2,52).

Противоречивыми оказались результаты другого мета-анализа, выполненного Fu P., Gao M., Yung K.K.L. (2020 г.) [108]. В рамках этого мета-анализа в PubMed был произведен поиск связанных статей, опубликованных до сентября 2018 года. Из 2121 первоначально отобранных статей приемлемыми были признаны 56. Были получены данные о рисках болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера из-за пяти кишечных расстройств и инфекции *Helicobacter pylori*, как типичного микроба желудочно-кишечного тракта, и была использована модель фиксированных или случайных эффектов для объединения отношений шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) отдельных исследований. Комбинированный ОШ для всех типов кишечных расстройств с повышенным риском болезни Паркинсона составил 3,36 (95% ДИ: 2,70–4,17). ОШ для каждой категории были следующими: запор 4,05 (95% ДИ, 3,24–5,06); воспалительное заболевание кишечника 1,16 (95% ДИ, 0,89–1,52); синдром раздраженного кишечника 1,75 (95% ДИ 0,55–5,56); избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, 5,15 (95% ДИ, 3,33–7,96); и диарея 1,27 (95% ДИ 0,28–5,75). Комбинированный ОШ всех типов кишечных расстройств с повышенным риском болезнью Альцгеймера составил 1,52 (95% ДИ, 1,09–2,13). Оценки риска инфекции *H. pylori* у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера были следующими: ОШ 1,65 (95% ДИ, 1,43–1,91) и ОШ 1,40 (95% ДИ, 1,12–1,76) соответственно. Таким образом, представленный мета-анализ выявил значительную положительную связь между инфекцией *H. pylori* и болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона в азиатской популяции [108]. Среди возможных механизмов ассоциации *H. pylori* и болезни Альцгеймера рассматривается аномальное гиперфосфорилирование белка TAU, вызванное инфекцией *H. pylori*. Этот белок участвует в нейродегенерации, связанной с болезнью Альцгеймера [109]. Кроме того, Kountouras J. и др. [110, 111] показали, что инфекция *H. pylori* положительно влияет на полиморфизм ApoE, известный как генетический фактор риска болезни Альцгеймера.

В 2015 г. Carabotti M., et al. [112] предположили, что микробиота кишечника играет важную роль в двусторонне направленных взаимодействиях между кишечником и центральной нервной системой (ЦНС). Kountouras J., et al. [113] рассматривали иммунную систему желудочно-кишечного тракта и «мозговой диалог», особенно вовлеченный в нейровоспаление, как общую

черту нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний [114]. Нейровоспаление может инициироваться из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), через который патогены влияют на мозг. Предлагаемый механизм от инфекций ЖКТ («маленького мозга»), включая текущую инфекцию *Helicobacter pylori*, до нейровоспаления ЦНС («большого мозга»), заключается в том, что патоген может проникать в мозг через кровь, ротовую полость, носовые обонятельные и более быстрые пути ретроградного транспорта аксонов, ассоциированные с ЖКТ [114,115]. В частности, *H. pylori* индуцирует синтез различных цитокинов и / или хемокинов, которые могут быть вредными для воспаления ЦНС и / или нейродегенерации. Так, *H. pylori*, индуцируя синтез фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, может способствовать разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к нейродегенеративным заболеваниям мозга [113]. Кроме того, индуцированный *H. pylori* вакуолизирующий цитотоксин А проявляет хемотаксическую активность по отношению к тучным клеткам костного мозга (BMD-MCs) и активирует производство ими провоспалительных цитокинов, в том числе гистамин, IL-8, триптазу и фактор роста эндотелия сосудов, которые разрушают ГЭБ [113]. Точно так же человеческие дефензины могут вносить вклад в патологии головного мозга, связанные с *H. pylori*, модулируя врожденные и адаптивные реакции иммунной системы [113]. Наконец, активированные моноциты (возможно, инфицированные *H. pylori* из-за дефектной аутофагии, приводящей к репликации *H. pylori* в аутофагических пузырьках) также могут получить доступ к мозгу из-за нарушения ГЭБ («теория Троянского коня»), способствуя нейродегенерации [114–117]. Также предполагается, что дефицит витамина B12 из-за изменений слизистой оболочки желудка, вызванных инфекцией *H. pylori*, приводит к повышению концентрации гомоцистеина, способствуя развитию деменции [55].

В последнее время активно обсуждаются возможные связи инфекции *H. pylori* и болезни Паркинсона. Недавний мета-анализ, выполненный в 2020г [118], в который вошли 23 исследования из 6609, изучал влияние вирусных, грибковых и бактериальных инфекций на риск болезни Паркинсона. Обнаружилось, что некоторые факторы были связаны с повышенным риском болезни Паркинсона: *H. pylori* (объединенный ОШ = 1,653, 1,426–1,915, $p < 0,001$), вирус гепатита С (объединенный ОШ = 1,195, 1,012–1,410, $p = 0,035$), *Malassezia* (объединенный ОШ = 1,694, 1,367–2,100, $p < 0,001$) и пневмония (объединенный ОШ = 1,595, 1,020–2,493, $p = 0,041$). Вирус гриппа, вирус герпеса, вирус гепатита В, скарлатина, вирус эпидемического паротита, ветряная оспа, коклюш и корь не были связаны с риском болезни Паркинсона [118].

Интересными представляются данные исследования Dardiotis E. и группа авторов [119]. Цели этого исследования заключались в определении распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциации между инфекцией *H. pylori* и клиническим статусом, а также различий в двигательном статусе у пациентов с болезнью

Паркинсона до и после санации *H. pylori*. Анализ десяти исследований, охвативший 5043 пациента с болезнью Паркинсона и 23449 здоровых лиц продемонстрировал, что распространенность инфекции *H. pylori* была выше у пациентов с болезнью Паркинсона, чем у здоровых людей (ОШ: 1,47; 95% ДИ 1,27, 1,70, $P < 0,00001$). В семи исследованиях, показывающих баллы по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона UPDRS (150 инфицированных *H. pylori*, 228 неинфицированных пациентов с болезнью Паркинсона), была выявлена значимая связь между инфекцией *H. pylori* и средними показателями UPDRS (среднее значение 0,33; 95% ДИ 0,12, 0,54, $P = 0,003$). Что касается эрадикации *H. pylori*, в пяти исследованиях (90 пациентов с болезнью Паркинсона) наблюдалось значительное снижение баллов по шкале UPDRS-III после лечения (среднее значение 6,83; 95% ДИ 2,29, 11,38, $P = 0,003$) [119].

Однако, представленные исследования имеют некоторые ограничения. Во включенных исследованиях использовались разные диагностические критерии болезни Паркинсона, и методы, применяемые для выявления инфекции *H. pylori*, также различались. Использование ELISA для диагностики инфекции *H. pylori* в некоторых из этих исследований могло переоценить количество *H. pylori* – положительных пациентов, поскольку этот тест может диагностировать серопозитивность даже через несколько месяцев после возможной спонтанной эрадикации *H. pylori*. Кроме того, инфекция *H. pylori* тесно связана с различными социально-экономическими факторами, и некоторые ассоциации между *H. pylori* и болезнью Паркинсона могли быть корреляционными, а не причинными [118,119].

На сегодняшний день накоплено много информации о том, что микробиом человека оказывает заметное влияние на двунаправленную связь между мозгом и кишечником через интегрированные иммунологические, нейроэндокринные и неврологические процессы. Микробиота и ее соответствующие метаболиты взаимодействуют с хозяином посредством ряда биохимических и функциональных воздействий, тем самым влияя на гомеостаз и здоровье хозяина. Toll-подобные рецепторы (TLR) играют решающую роль в врожденном иммунитете, распознавая консервативные мотивы, обнаруживаемые в первую очередь у микроорганизмов, и нарушение регуляции их передачи сигналов может быть связано с α -синуклеинопатией, такой как болезнь Паркинсона [120]. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы из-за нарушения микробиома может спровоцировать местное и системное воспаление, а также активацию кишечной нейтроглии, что в конечном итоге приведет к развитию патологии альфа-синуклеина [120]. Также известно, что инфекция *H. pylori* увеличивает синтез 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) [118]. Такое вещество может вызвать истощение дофамина, а также повреждение черной субстанции, что может привести к болезни Паркинсона. Одновременно с этим было обнаружено, что инфекция *H. pylori* снижает абсорбцию леводопы, что потенциально может привести к обострению симптомов болезни Паркинсона [118].

Учеными широко изучалась связь не только между *H. pylori* и болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, но также и различными другими неврологическими заболеваниями. Имеются данные о связи инфекции *H. pylori* и аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием периферических нервов – синдром Гийена-Барре. В 2018 г. группой авторов проведен мета-анализ имеющихся данных. Данные были извлечены из шести исследований случай-контроль, стратификационный анализ был проведен в соответствии с цереброспинальной жидкостью или сывороткой. В подгруппе цереброспинальной жидкости было задействовано 105 участников (40 пациентов с синдромом Гийена-Барре и 65 контрольных), в то время как подгруппа сыворотки включала 325 участников (152 с синдромом Гийена-Барре и 173 контрольных). Данные были объединены с использованием модели фиксированных эффектов. IgG к *H. pylori* были значительно более распространены у пациентов с синдромом Гийена-Барре по сравнению с контрольной группой как в подгруппе церебро-спинальной жидкости (ОШ: 42,45, 95% ДИ: 9,66–186,56, $P < 0,00001$), так и в подгруппе сыворотки (ОШ: 2,31, 95% ДИ: 1,30–4,11, $P = 0,004$). Данный метаанализ показал сильную связь между синдромом Гийена-Барре и наличием антител к *H. pylori*, особенно в спинномозговой жидкости, тем самым предполагая роль инфекции *H. pylori* в патофизиологии синдрома Гийена-Барре [121].

В 1997г впервые Mindel JS и Rosenberg EW предположили наличие связи офтальмологических проявлений с инфекцией *H. pylori* [122]. После этого были тщательно изучены глазные и экстраокулярные микробиомы и их влияние на офтальмологические заболевания. На сегодняшний день некоторые ассоциации с инфекцией *H. pylori* являются спорными. Наиболее активно изучены в этом направлении открытоугольная глаукома, центральная серозная хориоретинопатия и блефарит [123,124]. Цитокины, индуцируемые *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, могут вызывать системный воспалительный ответ, способствуя патогенезу этих заболеваний за счет повышенного окислительного стресса, вызывая дисфункцию митохондрий и повреждение ДНК. Этот процесс завершается морфологическими изменениями и апоптозом. Окислительный стресс является важным моментом патогенеза упомянутых заболеваний [124].

Мета-анализ показал значительную корреляцию между инфекцией *H. pylori* и открытоугольной глаукомой (ОШ = 2,08, 95% ДИ: 1,42–3,04). Анализируя подгруппы, эта ассоциация присутствовала при первичной открытоугольной глаукоме (ОШ = 3,06, 95% ДИ: 1,76–5,34; $P < 0,001$) и глаукоме нормального напряжения (ОШ = 1,77, 95% ДИ: 1,27–2,46; $P = 0,001$), но не наблюдается при псевдоэкзофолитивной глаукоме (ОШ = 1,46, 95% ДИ: 0,40–5,30; $P = 0,562$) [125]. Эрадикация *H. pylori* может привести к улучшению параметров внутриглазного давления ($P < 0,001$) и поля зрения ($P \leq 0,01$) [126]. Успешная эрадикация была связана либо со снижением симптомов глазного розацеа в серии случаев [127], улучшением у пациентов с серозной хориоретинопатией [128] и лучшими цитологическими результатами у 50%

пациентов с инфекцией *H. pylori* и блефаритом ($n = 142$) [129]. У пациентов с серозной хориоретинопатией исследования показали более высокую распространенность заболевания среди пациентов с положительным *H. pylori*-статусом (78,2%) по сравнению с контрольной группой (43,5%, $P < 0,03$) [130].

В литературе имеются данные о возможной связи инфекции *H. pylori* с тимпаносклерозом [131]. Считается, что в патогенез среднего отита может быть вовлечен гастроэзофагеальный рефлюкс. Некоторыми авторами показано присутствие желудочного пепсина в полости среднего уха пациентов со средним отитом [132,133]. Известно, что гастроэзофагеальный рефлюкс приводит к появлению отоларингологических симптомов у детей, а антирефлюксная терапия уменьшает частоту инфекций среднего уха [134]. Было проведено множество исследований среднего отита с выпотом и его корреляции с инфекцией *H. pylori* [135–137]. Однако до сих пор недостаточно изучена корреляция между хроническим гнойным средним отитом и тимпаносклерозом. При тимпаносклерозе имеет место процесс отложения бесклеточного гиалина и отложений кальция в собственной пластинке среднего уха, что может осложниться кондуктивной тугоухостью [138]. В некоторых исследованиях тимпаносклероз наблюдался также как осложнение частых отитов [133,139]. В одном из исследований было высказано предположение, что *H. pylori* является патологическим фактором тимпаносклероза [139]. В исследовании Saki N. et al. [131], направленном на изучение корреляции между *H. pylori* и тимпаносклерозом, авторы обнаружили, что *H. pylori* имеет распространенность 84,2% среди пациентов с гнойной инфекцией среднего уха, в то время как ее распространенность составляла 40,5% у пациентов без тимпаносклероза ($P = 0,002$). Аналогичную корреляцию получили Iriz A., et al. [140], обнаружив 100% инфицированность *H. pylori* пациентов с тимпаносклерозом, в отличие от 26,9% пациентов, не страдающих тимпаносклерозом ($P < 0,01$). Однако, следует отметить, что, несмотря на обнаруженные корреляции, не высказывается предположений о возможных механизмах патогенеза тимпаносклероза у *H. pylori*-позитивных пациентов.

Asaoka D., Nagahara A., Shimada Y. в 2015г [141] провели исследование 255 пациентов, из которых 43 (16,9%) страдали остеопорозом. Двумерный анализ показал, что с остеопорозом были связаны пожилой возраст (ОШ 1,13, 95% ДИ: 1,07–1,19, $P < 0,001$), женский пол (ОШ 6,27, 95% ДИ 2,26–17,39, $P < 0,001$), более низкий индекс массы тела (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,72–0,94, $P = 0,005$), более низкое совокупное потребление алкоголя, более низкий индекс Бринкмана, положительная реакция на *H. pylori* (ОШ 3,00, 95% ДИ 1,31–6,88, $P = 0,009$), более низкий уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы (ОШ 1,07, 95% ДИ 1,01–1,14, $P = 0,035$), более низкая распространенность грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и атрофия слизистой оболочки желудка. Эти данные согласуются с результатами других исследований. Lin S. C., et al. [142] обнаружили, что из 365 пациентов со средним возрастом 77,3 года 21,1% имели инфекцию *H. pylori* и у 27,7% был диагностирован остеопороз. Многомерный

логистический регрессионный анализ показал, что остеопороз был значительно связан с инфекцией *H. pylori* (скорректированное отношение шансов = 2,03, 95% доверительный интервал = 1,14–3,62) после поправки на возрастную группу, группу индекса массы тела и использование ингибитора протонной помпы. Результаты других исследований противоречат представленным данным [143,144].

Moss, et al. [145] и Yamaoka, et al. [146] ранее сообщали, что после эрадикации *H. pylori* фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-8 значительно снижали экспрессию мРНК по сравнению с ее экспрессией до эрадикации. Кроме того, согласно одному метаанализу, атрофия слизистой оболочки желудка, тела и антрального отдела желудка улучшалась за счет элиминации *H. pylori* [147]. В Японии сообщалось, что атрофия слизистой оболочки желудка уменьшалась через 10 лет после искоренения *H. pylori* [148]. Iijima, et al. [149] сообщили, что секреция желудочного сока имеет тенденцию к постепенному увеличению после элиминации *H. pylori*. Известно, что воспалительные цитокины способствуют резорбции костей [150], а снижение секреции кислоты желудочного сока вызывает нарушения пищеварения и абсорбции, связанные с метаболизмом костей, например, кальция [151]. Таким образом, снижение уровней воспалительных цитокинов и уменьшение атрофии

слизистой оболочки желудка после ликвидации *H. pylori* может способствовать предотвращению развития остеопороза. Но имеющиеся на сегодня данные о связи инфекции *H. pylori* и остеопороза недостаточны, требуются более качественные проспективные исследования.

Таким образом, на сегодняшний день наряду с доказанной этиопатогенетической ролью инфекции *H. pylori* с заболеваниями желудка, накапливается все больше данных о возможной причастности данной инфекции к внегастральным заболеваниям. Понимание механизмов патологического воздействия бактерии *H. pylori* на органы вне системы пищеварения и на процессы, происходящие за пределами желудочно-кишечного тракта, может расширить представление о патогенезе различных заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма и, соответственно, открыть новые терапевтические возможности в лечении и/или профилактике болезней. Элиминация *H. pylori* уже является хорошо зарекомендовавшей себя терапевтической альтернативой при некоторых заболеваниях. Однако необходимы дальнейшие исследования связи инфекции *H. pylori* с внегастральными заболеваниями для дальнейшего использования знаний в практической медицине профилактической и/или терапевтической направленности.

Литература | References

- Blaser M. J., Atherton J. C. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*. 2004;113:321–33. doi: 10.1172/JCI20925.
- Peek R. M., Crabtree J. E. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol*. 2006;208:233–248. doi: 10.1002/path.1868.
- Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:629–641. doi: 10.1038/nrgastro.2010.154. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20938460; PMCID: PMC3137895.
- Posselt G., Backert S., Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal*. 2013 Oct 7;11:77. doi: 10.1186/1478–811X-11-77. PMID: 24099599; PMCID: PMC3851490.
- Suzuki N., Murata-Kamiya N., Yanagiya K., et al. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci Rep*. 2015 May 6;5:10024. doi: 10.1038/srep10024. PMID: 25944120; PMCID: PMC4421872.
- Machado J. C., Figueiredo C., Canedo P., et al. A pro-inflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):364–71. doi: 10.1016/s0016–5085(03)00899–0. PMID: 12891537.
- Ilver D., Arnqvist A., Ogren J., Frick I. M., et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*. 1998 Jan 16;279(5349):373–7. doi: 10.1126/science.279.5349.373. PMID: 9430586.
- Mahdavi J., Sondén B., Hurtig M., Olfat F. O., 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; PMCID: PMC2570540.
- Styer C. M., Hansen L. M., Cooke C. L., et al. Expression of the BabA adhesin during experimental infection with *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 2010 Apr;78(4):1593–600. doi: 10.1128/IAI.01297–09. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20123715; PMCID: PMC2849406.
- Pai R., Wyle F. A., Cover T. L., Itani R. M., Domek M. J., Tarnawski A. S. *Helicobacter pylori* culture supernatant interferes with epidermal growth factor-activated signal transduction in human gastric KATO III cells. *Am J Pathol*. 1998 Jun;152(6):1617–24. PMID: 9626065; PMCID: PMC1858446.
- Seto K., Hayashi-Kuwabara Y., Yoneta T., Suda H., Tamaki H. Vacuolation induced by cytotoxin from *Helicobacter pylori* is mediated by the EGF receptor in HeLa cells. *FEBS Lett*. 1998 Jul 24;431(3):347–50. doi: 10.1016/s0014–5793(98)00788–1. PMID: 9714540.
- Lytton S. D., Fischer W., Nagel W., Haas R., Beck F. X. Production of ammonium by *Helicobacter pylori* mediates occludin processing and disruption of tight junctions in Caco-2 cells. *Microbiology*. 2005 Oct;151(Pt 10):3267–3276. doi: 10.1099/mic.0.28049–0. PMID: 16207910.
- Yahiro K., Wada A., Nakayama M., et al. Protein-tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a *Helicobacter pylori* VacA receptor. *J Biol Chem*. 2003 May 23;278(21):19183–9. doi: 10.1074/jbc.M300117200. Epub 2003 Mar 6. PMID: 12626515.
- Yahiro K., Satoh M., Nakano M., et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1) mediates autophagy and apoptosis caused by *Helicobacter pylori* VacA. *J Biol Chem*. 2012 Sep 7;287(37):31104–15. doi: 10.1074/jbc.M112.387498. Epub 2012 Jul 22. PMID: 22822085; PMCID: PMC3438942.

15. Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Apr;3(4):320–32. doi: 10.1038/nrmicro1095. PMID: 15759043.
16. Covacci A., Censini S., Bugnoli M., et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993 Jun 15;90(12):5791–5. doi: 10.1073/pnas.90.12.5791. PMID: 8516329; PMCID: PMC46808.
17. Tummuru M.K., Cover T.L., Blaser M.J. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun.* 1993 May;61(5):1799–809. doi: 10.1128/iai.61.5.1799–1809.1993. PMID: 8478069; PMCID: PMC280768.
18. Crabtree J.E., Covacci A., Farmery S.M., et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol.* 1995 Jan;48(1):41–5. doi: 10.1136/jcp.48.1.41. PMID: 7706517; PMCID: PMC502260.
19. Huang J. Q., Zheng G. F., Sumanac K., Irvine E. J., Hunt R. H. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1636–44. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.033. PMID: 14724815.
20. Backert S., Clyne M., Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. *Cell Commun Signal.* 2011 Nov 1;9:28. doi: 10.1186/1478–811X-9–28. PMID: 22044679; PMCID: PMC3266215.
21. Higashi H., Tsutsumi R., Muto S., Sugiyama T., Azuma T., Asaka M., Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science.* 2002 Jan 25;295(5555):683–6. doi: 10.1126/science.1067147. Epub 2001 Dec 13. PMID: 11743164.
22. Suzuki M., Mimuro H., Kiga K., Fukumatsu M., et al. *Helicobacter pylori* CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation. *Cell Host Microbe.* 2009 Jan 22;5(1):23–34. doi: 10.1016/j.chom.2008.11.010. PMID: 19154985.
23. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T., et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Jun 18;89(12):863–8. doi: 10.1093/jnci/89.12.863. PMID: 9196252.
24. Paziak-Domańska B., Chmiela M., Jarosińska A., Rudnicka W. Potential role of CagA in the inhibition of T cell reactivity in *Helicobacter pylori* infections. *Cell Immunol.* 2000 Jun 15;202(2):136–9. doi: 10.1006/cimm.2000.1654. PMID: 10896773.
25. Censini S., Lange C., Xiang Z., et al. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 Dec 10;93(25):14648–53. doi: 10.1073/pnas.93.25.14648. PMID: 8962108; PMCID: PMC26189.
26. Backert S., Kwok T., Schmid M., et al. Subproteomes of soluble and structure-bound *Helicobacter pylori* proteins analyzed by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics.* 2005 Apr;5(5):1331–45. doi: 10.1002/pmic.200401019. PMID: 15717330.
27. Olofsson A., Vallström A., Petzold K., et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles. *Mol Microbiol.* 2010 Sep;77(6):1539–55. doi: 10.1111/j.1365–2958.2010.07307.x. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20659286; PMCID: PMC3068288.
28. Parker H., Chitcholtan K., Hampton M.B., Keenan J.I. Uptake of *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles by gastric epithelial cells. *Infect Immun.* 2010 Dec;78(12):5054–61. doi: 10.1128/IAI.00299–10. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876296; PMCID: PMC2981328.
29. Fiocca R., Necchi V., Sommi P., Ricci V., Telford J., Cover T.L., Solcia E. Release of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin by both a specific secretion pathway and budding of outer membrane vesicles. Uptake of released toxin and vesicles by gastric epithelium. *J Pathol.* 1999 Jun;188(2):220–6. doi: 10.1002/(SICI)1096–9896(199906)188:2<220::AID-PATH307>3.0.CO;2-C. PMID: 10398168.
30. Heczko U., Smith V.C., Mark Meloche R., Buchan A.M., Finlay B.B. Characteristics of *Helicobacter pylori* attachment to human primary antral epithelial cells. *Microbes Infect.* 2000 Nov;2(14):1669–76. doi: 10.1016/s1286–4579(00)01322–8. PMID: 11137040.
31. Olofsson A., Nygård Skalmann L., Obi I., Lundmark R., Arnqvist A. Uptake of *Helicobacter pylori* vesicles is facilitated by clathrin-dependent and clathrin-independent endocytic pathways. *MBio.* 2014 May 20;5(3):e00979–14. doi: 10.1128/mBio.00979–14. PMID: 24846379; PMCID: PMC4030451.
32. Shimoda A., Ueda K., Nishiumi S., et al. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Sci Rep.* 2016 Jan 7;6:18346. doi: 10.1038/srep18346. PMID: 26739388; PMCID: PMC4703974.
33. Akada J., Okuda M., Hiramoto N., et al. Proteomic characterization of *Helicobacter pylori* CagA antigen recognized by child serum antibodies and its epitope mapping by peptide array. *PLoS One.* 2014 Aug 20;9(8):e104611. doi: 10.1371/journal.pone.0104611. PMID: 25141238; PMCID: PMC4139317.
34. Arnold I.C., Hitzler I., Engler D., Oertli M., Agger E.M., Müller A. The C-terminally encoded, MHC class II-restricted T cell antigenicity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA promotes gastric preneoplasia. *J Immunol.* 2011 Jun 1;186(11):6165–72. doi: 10.4049/jimmunol.1003472. Epub 2011 Apr 25. PMID: 21518972.
35. Shiota S., Matsunari O., Watada M., Yamaoka Y. Serum *Helicobacter pylori* CagA antibody as a biomarker for gastric cancer in east-Asian countries. *Future Microbiol.* 2010 Dec;5(12):1885–93. doi: 10.2217/fmb.10.135. PMID: 21155667; PMCID: PMC3044821.
36. Tummuru M.K., Sharma S.A., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol.* 1995 Dec;18(5):867–76. doi: 10.1111/j.1365–2958.1995.18050867.x. PMID: 8825091.
37. Yamaoka Y., Kita M., Kodama T., Sawai N., Kashima K., Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut.* 1997 Oct;41(4):442–51. doi: 10.1136/gut.41.4.442. PMID: 9391240; PMCID: PMC1891528.
38. Smith M.F., Mitchell A., Li G., et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells. *J Biol Chem.* 2003 Aug 29;278(35):32552–60. doi: 10.1074/jbc.M305536200. Epub 2003 Jun 13. PMID: 12807870.
39. Grebowska A., Moran A.P., Matusiak A., et al. Antiphagocytic activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide (LPS)-possible modulation of the innate

- immune response to these bacteria. *Pol J Microbiol.* 2008;57(3):185–92. PMID: 19004238.
40. Grebowska A., Moran A.P., Bielanski W., et al. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide activity in human peripheral blood mononuclear leukocyte cultures. *J Physiol Pharmacol.* 2010 Aug;61(4):437–42. PMID: 20814071.
41. Rudnicka K., Miszczyk E., Matusiak A., Walencka M., Moran A.P., Rudnicka W., Chmiela M. *Helicobacter pylori*-driven modulation of NK cell expansion, intracellular cytokine expression and cytotoxic activity. *Innate Immun.* 2015 Feb;21(2):127–39. doi: 10.1177/1753425913518225. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24448078.
42. Suzuki M., Mori M., Miyayama A., et al. Enhancement of neutrophil infiltration in the corpus after failure of *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol.* 1997;25 Suppl 1: S222–8. doi: 10.1097/00004836-199700001-00035. PMID: 9479652.
43. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T., et al. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol.* 2003 Dec 1;171(11):6164–72. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6164. PMID: 14634132.
44. Wroblewski L.E., Shen L., Ogden S., et al. *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology.* 2009 Jan;136(1):236–46. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.011. Epub 2008 Oct 9. PMID: 18996125; PMCID: PMC2678540.
45. Tan H.J., Goh K.L. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis.* 2012 Jul;13(7):342–9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00599.x.
46. Yang S., Xia Y.P., Luo X.Y., et al. Exosomal CagA derived from *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Oct;135:40–51. doi: 10.1016/j.jmcc.2019.07.011.
47. Sung K.C., Rhee E.J., Ryu S.H., Beck S.H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiol.* 2005 Jul 20;102(3):411–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.040.
48. Iwai N., Okuda T., Oka K., et al. *Helicobacter pylori* eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study. *PLoS One.* 2019 Aug 16;14(8): e0221349. doi: 10.1371/journal.pone.0221349.
49. Liu J., Wang F., Shi S. *Helicobacter pylori* Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter.* 2015 Jun;20(3):176–83. doi: 10.1111/hel.12188. Epub 2014 Nov 8.
50. Tabata N., Sueta D., Akasaka T., Arima Y., et al. *Helicobacter pylori* Seropositivity in Patients with Interleukin-1 Polymorphisms Is Significantly Associated with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2016 Nov 10;11(11): e0166240. doi: 10.1371/journal.pone.0166240. PMID: 27832202; PMCID: PMC5104372.
51. Wan Z., Hu L., Hu M., Lei X., Huang Y., Lv Y. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults. *J Hum Hypertens.* 2018 Feb;32(2):158–164. doi: 10.1038/s41371-017-0028-8.
52. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Dec;26(6):673–85. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
53. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S., Rizos Z., Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010 May;33(5):386–93. doi: 10.1038/hr.2010.9.
54. Sun J., Rangan P., Bhat S.S., Liu L. A Meta-Analysis of the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter.* 2016 Feb;21(1):11–23. doi: 10.1111/hel.12234.
55. Tamura A., Fujioka T., Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):861–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05601.x.
56. Kutluana U., Kilciler A.G. Is there a possible relationship between gastric intestinal metaplasia and systemic arterial stiffness? *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Jul;111(7):500–506. doi: 10.17235/reed.2019.5945/2018.
57. Ram M., Barzilai O., Shapira Y., et al. *Helicobacter pylori* serology in autoimmune diseases – fact or fiction? *Clin Chem Lab Med.* 2013 May;51(5):1075–82. doi: 10.1515/cclm-2012-0477. PMID: 23079514.
58. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001 Sep 13;345(11):784–9. doi: 10.1056/NEJMoa001999. PMID: 11556297.
59. Jackson L., Britton J., Lewis S.A., et al. A population-based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection and its association with systemic inflammation. *Helicobacter.* 2009 Oct;14(5):108–13. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00711.x. PMID: 19751435.
60. Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J., et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺ –adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003 Oct 20;198(8):1147–56. doi: 10.1084/jem.20030530.
61. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E., et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun.* 2006 Jan;74(1):248–56. doi: 10.1128/IAI.74.1.248-256.2006.
62. Aragona P., Magazzù G., Macchia G., et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1999 Jun;26(6):1306–11. PMID: 10381048.
63. Goo M.J., Ki M.R., Lee H.R., et al. Primary biliary cirrhosis, similar to that in human beings, in a male C57BL/6 mouse infected with *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Oct;20(10):1045–8. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f5e9db.
64. Ge Z., Hiratsuka K., Taylor D.E. Nucleotide sequence and mutational analysis indicate that two *Helicobacter pylori* genes encode a P-type ATPase and a cation-binding protein associated with copper transport. *Mol Microbiol.* 1995 Jan;15(1):97–106. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02224.x.
65. Melchers K., Weitzenecker T., Buhmann A., Steinhilber W., Sachs G., Schäfer K.P. Cloning and membrane topology of a P type ATPase from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem.* 1996 Jan 5;271(1):446–57. doi: 10.1074/jbc.271.1.446.
66. Cover T.L., Tummuru M.K., Cao P., Thompson S.A., Blaser M.J. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J Biol Chem.* 1994 Apr 8;269(14):10566–73.
67. Uibo R., Vorobjova T., Metsküla K., Kisand K., Wadström T., Kivik T. Association of *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity: a population-based study.

- FEMS Immunol Med Microbiol. 1995 Mar;11(1):65–8. doi: 10.1111/j.1574–695X.1995.tb00079.x.
68. Kansau I., Guillaín F., Thiberge J. M., Labigne A. Nickel binding and immunological properties of the C-terminal domain of the *Helicobacter pylori* GroES homologue (HspA). *Mol Microbiol.* 1996 Dec;22(5):1013–23. doi: 10.1046/j.1365–2958.1996.01536.x.
 69. Guarneri F., Guarneri C., Benvenega S. *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med.* 2005 Jul-Sep;9(3):741–4. doi: 10.1111/j.1582–4934.2005.tb00506.x.
 70. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J Gastroenterol.* 2017 Jun 14;23(22):3964–3977. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3964.
 71. Szlachcic A., Sliwowski Z., Karczewska E., Bielański W., Pytko-Polonczyk J., Konturek S. J. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol.* 1999 Dec;50(5):777–86. PMID: 10695558.
 72. Saleh P., Naghavi-Behzad M., Herizchi H., Mokhtari F., Mirza-Aghazadeh-Attari M., Piri R. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on rosacea: A single-arm clinical trial study. *J Dermatol.* 2017 Sep;44(9):1033–1037. doi: 10.1111/1346–8138.13878.
 73. Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis.* 2018 Jul 11;18(1):318. doi: 10.1186/s12879–018–3232–4.
 74. Gravina A., Federico A., Ruocco E., Lo Schiavo A., et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J.* 2015 Feb;3(1):17–24. doi: 10.1177/2050640614559262.
 75. Jørgensen A. R., Egeberg A., Gideonsson R., Weinstock L. B., Thyssen E. P., Thyssen J. P. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Dec;31(12):2010–2015. doi: 10.1111/jdv.14352.
 76. Halasz C. L. *Helicobacter pylori* antibodies in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1996 Jan;132(1):95–6. Erratum in: *Arch Dermatol* 1996 Jun;132(6):616. PMID: 8546497.
 77. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. *Helicobacter pylori* Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 26;55(10):645. doi: 10.3390/medicina55100645.
 78. Kim H. J., Kim Y. J., Lee H. J., et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter.* 2019 Dec;24(6): e12661. doi: 10.1111/hel.12661.
 79. Gu H., Li L., Gu M., Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:486974. doi: 10.1155/2015/486974.
 80. Behrangi E., Mansouri P., Agah S., Ebrahimi Daryani N., et al. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Alopecia Areata: A Study in Iranian Population. *Middle East J Dig Dis.* 2017 Apr;9(2):107–110. doi: 10.15171/mejdd.2017.59.
 81. Tsang K. W., Lam Waq.K., Chan K. N., et al. *Helicobacter pylori* sero-prevalence in asthma. *Respir Med.* 2000 Aug;94(8):756–9. doi: 10.1053/rmed.2000.0817.
 82. Wang Q., Yu C., Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2013 Feb;18(1):41–53. doi: 10.1111/hel.12012.
 83. Chen C., Xun P., Tsinoi C., He K. Accumulated evidence on *Helicobacter pylori* infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Aug;119(2):137–145.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.021.
 84. Lankarani K. B., Honarvar B., Athari S. S. The Mechanisms Underlying *Helicobacter pylori*-Mediated Protection against Allergic Asthma. *Tanaffos.* 2017 Jun;16(4):251–259. PMID: 29849681; PMCID: PMC5971755.
 85. D’Elios M. M., Codolo G., Amedei A., et al. *Helicobacter pylori*, asthma and allergy. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009 Jun;56(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574–695X.2009.00537.x.
 86. Freire de Melo F., Rocha A. M., Rocha G. A., Pedrosa S. H., et al. A regulatory instead of an IL-17 T response predominates in *Helicobacter pylori*-associated gastritis in children. *Microbes Infect.* 2012 Apr;14(4):341–7. doi: 10.1016/j.micinf.2011.11.008.
 87. Fouda E. M., Kamel T. B., Nabih E. S., Abdelazem A. A. *Helicobacter pylori* seropositivity protects against childhood asthma and inversely correlates to its clinical and functional severity. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018 Jan-Feb;46(1):76–81. doi: 10.1016/j.aller.2017.03.004.
 88. Okada H., Kuhn C., Feillet H., Bach J. F. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010 Apr;160(1):1–9. doi: 10.1111/j.1365–2249.2010.04139.x.
 89. Chen Y., Blaser M. J. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 23;167(8):821–7. doi: 10.1001/archinte.167.8.821.
 90. Miftahussurur M., Nusi I. A., Graham D. Y., Yamaoka Y. *Helicobacter*, Hygiene, Atopy, and Asthma. *Front Microbiol.* 2017 Jun 8;8:1034. doi: 10.3389/fmicb.2017.01034.
 91. Takahashi T., Yujiri T., Shinohara K., et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(1):91–6. doi: 10.1046/j.1365–2141.2003.04735.x.
 92. Kodama M., Kitada Y., Ito M., et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter.* 2007 Feb;12(1):36–42. doi: 10.1111/j.1523–5378.2007.00477.x.
 93. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R., Landolfi R., Pola P., Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):878. doi: 10.1016/S0140–6736(05)60004–9.
 94. Rocha A. M., Souza C., Melo F. F., et al. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol.* 2015 Feb;168(3):421–8. doi: 10.1111/bjh.13141.
 95. Kim B. J., Kim H. S., Jang H. J., Kim J. H. *Helicobacter pylori* Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Oct 9;2018:6090878. doi: 10.1155/2018/6090878.
 96. Ozelo M. C., Colella M. P., de Paula E. V., do Nascimento A. C. K. V., Villaça P. R., Bernardo W. M. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018 Jan-Mar;40(1):50–74. doi: 10.1016/j.htct.2017.11.001.
 97. Wang F., Liu J., Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis.* 2013 Dec;45(12):930–8. doi: 10.3109/00365548.2013.844351.

98. Chen J., Xing Y., Zhao L., Ma H. The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Glycated Hemoglobin A in Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2019 Sep 9;2019:3705264. doi: 10.1155/2019/3705264.
99. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005 May;115(5):1111–9. doi: 10.1172/JCI25102.
100. Li W., Minohara M., Su J.J., Matsuo T., Osoegawa M., Ishizu T., Kira J. *Helicobacter pylori* infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol.* 2007 Mar;184(1–2):227–31. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010.
101. Jaruvongvanich V., Sanguankee A., Jaruvongvanich S., Upala S. Association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 May;7:92–7. doi: 10.1016/j.msard.2016.03.013.
102. Yao G., Wang P., Luo X.D., Yu T.M., Harris R.A., Zhang X.M. Meta-analysis of association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Neurosci Lett.* 2016 May 4;620:1–7. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.037.
103. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989 Nov 18;299(6710):1259–60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
104. Salama N.R., Hartung M.L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Jun;11(6):385–99. doi: 10.1038/nrmicro3016.
105. Cossu D., Masala S., Cocco E., Paccagnini D., Frau J., Marrosu M.G., Sechi L.A. Are Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Epstein-Barr virus triggers of multiple sclerosis in Sardinia? *Mult Scler.* 2012 Aug;18(8):1181–4. doi: 10.1177/1352458511433430.
106. Efthymiou G., Dardiotis E., Liaskos C., et al. Immune responses against *Helicobacter pylori*-specific antigens differentiate relapsing remitting from secondary progressive multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017 Aug 11;7(1):7929. doi: 10.1038/s41598-017-07801-9.
107. Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):59–70. doi: 10.1111/ene.13439.
108. Shindler-Itskovitch T., Ravona-Springer R., Leibovitz A., Muhsen K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2016 Apr 15;52(4):1431–42. doi: 10.3233/JAD-160132.
109. Fu P., Gao M., Yung K.K.L. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Feb 5;11(3):395–405. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00607.
110. Wang X.L., Zeng J., Yang Y., et al. *Helicobacter pylori* filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β . *J Alzheimers Dis.* 2015;43(1):153–65. doi: 10.3233/JAD-140198.
111. Kountouras J., Tsolaki F., Tsolaki M., et al. *Helicobacter pylori*-related ApoE 4 polymorphism may be associated with dysphagic symptoms in older adults. *Dis Esophagus.* 2016 Oct;29(7):842. doi: 10.1111/dote.12364.
112. Doulberis M., Kotronis G., Thomann R., et al. Review: Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? *Helicobacter.* 2018 Feb;23(1). doi: 10.1111/hel.12454.
113. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun;28(2):203–209.
114. Kountouras J., Zavos C., Polyzos S.A., Deretzi G. The gut-brain axis: interactions between *Helicobacter pylori* and enteric and central nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Oct-Dec;28(4):506. PMID: 26423130; PMCID: PMC4585404.
115. Deretzi G., Kountouras J., Polyzos S.A., et al. Gastrointestinal immune system and brain dialogue implicated in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Curr Mol Med.* 2011 Nov;11(8):696–707. doi: 10.2174/156652411797536660.
116. Deretzi G., Kountouras J., Grigoriadis N., et al. From the "little brain" gastrointestinal infection to the "big brain" neuroinflammation: a proposed fast axonal transport pathway involved in multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2009 Nov;73(5):781–7. doi: 10.1016/j.mehy.2009.04.021.
117. Gavalas E., Kountouras J., Deretzi G., et al. *Helicobacter pylori* and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2007 Aug;188(1–2):187–9; author reply 190. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.06.007.
118. Kountouras J., Tsolaki M., Gavalas E., et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology.* 2006 Mar 28;66(6):938–40. doi: 10.1212/01.wnl.0000203644.68059.5f.
119. Wang H., Liu X., Tan C., Zhou W., Jiang J., Peng W., Zhou X., Mo L., Chen L. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brain Behav.* 2020 Mar;10(3): e01549. doi: 10.1002/brb3.1549.
120. Dardiotis E., Tsouris Z., Mentis A.A., et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018 Dec;175:16–24. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.09.039.
121. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 6;19(6):1689. doi: 10.3390/ijms19061689.
122. Dardiotis E., Sokratous M., Tsouris Z., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and Guillain-Barré Syndrome: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020 May;50(5): e13218. doi: 10.1111/eci.13218.
123. Mindel J.S., Rosenberg E.W. Is *Helicobacter pylori* of interest to ophthalmologists? *Ophthalmology.* 1997 Nov;104(11):1729–30. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30035-9.
124. Baim A.D., Movahedan A., Farooq A.V., Skondra D. The microbiome and ophthalmic disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2019 Apr;244(6):419–429. doi: 10.1177/1535370218813616.
125. Saccà S.C., Vagge A., Pulliero A., Izzotti A. *Helicobacter pylori* infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(28): e216. doi: 10.1097/MD.0000000000000216.
126. Zeng J., Liu H., Liu X., Ding C. The Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Aug;56(9):5238–45. doi: 10.1167/iovs.15-17059.
127. Kountouras J., Mylopoulos N., Chatzopoulos D., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10;162(11):1237–44. doi: 10.1001/archinte.162.11.1237.
128. Daković Z., Vesić S., Vuković J., et al. Ocular rosacea and treatment of symptomatic *Helicobacter pylori* infection: a case series. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2007 Jun;16(2):83–6. PMID: 17992465.

129. Bagheri M., Rashe Z., Ahoor M. H., Somi M. H. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Central Serous Chorioretinopathy: A Review. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2017 Winter;6(4):118–124. PMID: 29560365; PMCID: PMC5847306.
130. Saccà S. C., Pascotto A., Venturino G. M., et al. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):501–8. doi: 10.1167/iovs.05–0323.
131. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A. C., et al. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr;16(2):274–8. doi: 10.1177/112067210601600213.
132. Saki N., Jahani M., Samarbaf A., et al. Correlation Between Tympanosclerosis and *Helicobacter pylori*. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Oct 12;8(10): e16069. doi: 10.5812/jjm.16069. PMID: 26568799; PMCID: PMC4640059.
133. Saki N., Nikakhlagh S., Modaress D. Incidence of otitis media with effusion in first grade students of ahwaz school. *Sic Med J*. 2005;4(3):211–5.
134. Saki N., Nikakhlagh S., Ahmadi K. Comparison of PCR assay and culture for detecting bacteria in middle ear fluid of children with otitis media with effusion. *Int Adv Otol*. 2009;5(1):31.
135. White D. R., Heavner S. B., Hardy S. M., Prazma J. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope*. 2002;112(6):955–61. doi: 10.1097/00005537–200206000–00004.
136. Heavner S. B., Hardy S. M., White D. R., Prazma J., Pillsbury H. C 3rd. Transient inflammation and dysfunction of the eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Oct;110(10):928–34. doi: 10.1177/000348940111001007.
137. Megale S. R., Scanavini A. B., Andrade E. C., Fernandes M. I., Anselmo-Lima W. T. Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(1):81–8. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.05.021.
138. Saki N., Samarbaf Zadeh A. R., Sheikhpour Jonaky R., Noori S. M., Kayedani G. A., Nikakhlagh S. The prevalence rate of *Helicobacter pylori* infection in, chronic otitis media with effusion patients. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(3): e16069. doi: 10.5812/jjm.15694.
139. Ozcan C., Vayisoglu Y., Otag F., Polat A., Gorur K., Ismi O. Does *Helicobacter pylori* have a role in the development of chronic otitis media with effusion? A preliminary study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Oct;38(5):526–31. PMID: 19769821.
140. Wu Y., Yin S., Zhu H., Zhang S. [Tympanosclerosis incidence among patients with chronic suppurative otitis media]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2006 Nov;20(22):1016–7. Chinese. PMID: 17260724.
141. Iriz A., Eryilmaz A., Gocer C., Acar A., Boynuegri S., Dursun E. Could *Helicobacter pylori* play a role in the aetiopathogenesis of tympanosclerosis? *J Laryngol Otol*. 2011;125(11):1121–4. doi: 10.1017/S0022215111002301.
142. Asaoka D., Nagahara A., Shimada Y., et al. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with *Helicobacter pylori*? *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:381–391. doi: 10.2147/TCRM.S80647.
143. Lin S. C., Koo M., Tsai K. W. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of osteoporosis in elderly Taiwanese women with upper gastrointestinal diseases: a retrospective patient record review. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:814756. doi: 10.1155/2014/814756.
144. Kakehasi A. M., Mendes C. M., Coelho L. G., Castro L. P., Barbosa A. J. The presence of *Helicobacter pylori* in postmenopausal women is not a factor to the decrease of bone mineral density. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(3):266–270. doi: 10.1590/S0004–28032007000300016.
145. Fotouk-Kiai M., Hoseini S. R., Meftah N., et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection (HP) and bone mineral density (BMD) in elderly people. *Caspian J Intern*. 2015 Spring;6(2):62–6. PMID: 26221501; PMCID: PMC4478452.
146. Moss S. F., Legon S., Davies J., Calam J. Cytokine gene expression in *Helicobacter pylori* associated antral gastritis. *Gut*. 1994 Nov;35(11):1567–70. doi: 10.1136/gut.35.11.1567.
147. Yamaoka Y., Kita M., Kodama T., Sawai N., Kashima K., Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut*. 1997 Oct;41(4):442–51. doi: 10.1136/gut.41.4.442.
148. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007 Nov;12 Suppl 2:32–8. doi: 10.1111/j.1523–5378.2007.00563.x.
149. Toyokawa T., Suwaki K., Miyake Y., Nakatsu M., Ando M. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):544–7. doi: 10.1111/j.1440–1746.2009.05995.x.
150. Iijima K., Sekine H., Koike T., Imatani A., Ohara S., Shimosegawa T. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the reversibility of acid secretion in profound hypochlorhydria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jun 1;19(11):1181–8. doi: 10.1111/j.1365–2036.2004.01948.x.
151. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A., Pines A., Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008 May;57(5):684–94. doi: 10.1136/gut.2006.117382.
152. Sipponen P., Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):133–8. doi: 10.3109/00365520903434117.