

Разработчик клинических рекомендаций

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
- Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

Утверждены

Секционным заседанием 19-го Национального конгресса терапевтов от 21 ноября 2024 г., г. Москва
27-м Съездом Научного общества гастроэнтерологов России 15 ноября 2024 г. Москва



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145>

Helicobacter pylori, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей)

Руководство для врачей

Лазебник Л.Б.¹, Дехнич Н.Н.², Ситкин С.И.^{3,4}, Атрушевич В.Г.¹, Авалуева Е.Б.⁴, Бакулин И.Г.⁴, Бакулина Н.В.⁴, Барышникова Н.В.^{5,6,7}, Белоусова Л.Н.², Бордин Д.С.^{1,24}, Веселов А.В.², Гриневиц В.Б.⁸, Гурова М.М.^{7,9}, Еремина Е.Ю.¹⁰, Иванчик Н.В.², Козлов Р.С.², Козлова И.В.¹¹, Корниенко Е.А.⁷, Кравчук Ю.А.⁸, Куприянова И.Н.¹², Кучерявый Ю.А.^{2,13}, Левитан Б.Н.¹⁴, Ливзан М.А.¹⁵, Лузина Е.В.¹⁶, Лялюкова Е.А.¹⁵, Новикова В.П.⁷, Остроумова О.Д.¹⁷, Пилат Т.Л.¹⁸, Серсенбаева А.С.¹⁹, Сычев Д.А.¹⁷, Тряпышко А.А.², Трухан Д.И.¹⁵, Туркина С.В.²⁰, Успенский Ю.П.^{5,7}, Федорченко Ю.Л.²¹, Фоминых Ю.А.^{3,7}, Хавкин А.И.^{9,22}, Хлынова О.В.²³, Хомерики С.Г.²⁴, Хомерики Н.М.^{25,26}, Шевяков М.А.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

⁶ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», (ул. Академика Павлова, д. 12б, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

⁸ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

⁹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», (ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, 430005, Россия)

¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия)

¹² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Вилонова, д. 33, г. Екатеринбург, 620037, Свердловская область, Россия)

¹³ Акционерное общество «Ильинская больница», (ул. Рублёвское предместье, д. 2, корп. 2, Московская обл., городской округ Красногорск, д. Глухово, 143421, Россия)

¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бакинская, л. 121, г. Астрахань, Астраханская область, 414000, Россия)

¹⁵ Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия)

¹⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Горького, д. 39 «а», г. Чита, 672000, Забайкальский край, Россия)

- ¹⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)
- ¹⁸ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)
- ¹⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, (улица Воровского, 64, г. Челябинск, Челябинская область, 454092, Российская Федерация)
- ²⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия)
- ²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, Хабаровский край, Дальневосточный федеральный округ, 680000, Россия)
- ²² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Москва, 115093, Россия)
- ²³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, (ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия)
- ²⁴ ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ, (ул. Новогиреевская д. 1 корпус 1, г. Москва, 111123, Россия)
- ²⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)
- ²⁶ Федеральное государственное автономное учреждение здравоохранения Больница Пущинского научного центра Российской академии наук, (ул. Институтская, дом 1, г. Пущино, Московская область, 142290, Россия)
- ²⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, (улица Советская, дом 4, г. Тверь, 170100, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Дехнич Н.Н., Ситкин С.И., Атрушевич В.Г., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барышник Н.В., Белоусова Л.Н., Бордин Д.С., Веселов А.В., Гриневич В.Б., Гурова М.М., Еремина Е.Ю., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Козлова И.В., Корниенко Е.А., Кравчук Ю.А., Куприянова И.Н., Кучерявый Ю.А., Левитан Б.Н., Ливзан М.А., Лузина Е.В., Лялюкова Е.А., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Пилат Т.Л., Серсенбаева А.С., Сычев Д.А., Тряпышко А.А., Трухан Д.И., Туркина С.В., Успенский Ю.П., Федорченко Ю.Л., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Хлынова О.В., Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., Шевяков М.А. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению helicobacteriosis у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12): 49–145. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145

Резюме

✉ Для переписки:

Лазебник

Леонид Борисович

leonid.borisL

@gmail.com

Настоящее руководство, суммирующее современный мировой и национальный опыт по диагностике и лечению helicobacteriosis, предназначено в первую очередь для практикующих врачей.

Подготавливаемое в течение нескольких лет, оно направлено на расширение борьбы с этой непростой соматической инфекцией.

Основной материал пособия представлен адаптированными разделами из современных научных исследований, клинических рекомендаций профильных обществ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis, диагностика, лечение, инфекция, ассоциированные заболевания, гастроэнтерология, клинические рекомендации, антибиотикорезистентность, эрадикационная терапия, воспалительные заболевания желудка, язвенная болезнь, рак желудка, микробиом, VIII Московские соглашения, взрослые, дети, руководство для врачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Helicobacter pylori, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children) A Clinical Guide for Physicians

L.B. Lazebnik¹, N.N. Dekhnych², S.I. Sitkin^{3,4}, V.G. Atrushевич¹, E.B. Avalueva⁴, I.G. Bakulin⁴, N.V. Bakulina⁴, N.V. Baryshnikova^{5,6,7}, L.N. Belousova², D.S. Bordin^{1,24,27}, A.V. Veselov², V.B. Grinevich⁸, M.M. Gurova^{7,9}, E.Yu. Eremina¹⁰, N.V. Ivanchik², R.S. Kozlov², I.V. Kozlova¹¹, E.A. Kornienko⁷, Yu.A. Kravchuk⁸, I.N. Kupriyanova¹², Yu.A. Kucheryavy^{2,13}, B.N. Levitan¹⁴, M.A. Livzan¹⁵, E.V. Luzina¹⁶, E.A. Lyalyukova¹⁵, V.P. Novikova⁷, O.D. Ostroumova¹⁷, T.L. Pilat¹⁸, A.S. Sersenbaeva¹⁹, D.A. Sychev¹⁷, A.A. Tryapysheko², D.I. Trukhan¹⁵, S.V. Turkina²⁰, Yu.P. Uspenskiy^{5,7}, Yu.L. Fedorchenko²¹, Yu.A. Fominykh^{3,7}, A.I. Khavkin^{9,22}, O.V. Khlynova²³, S.G. Khomeriki²⁴, N.M. Khomeriki^{25,26}, M.A. Shevyakov⁴

¹ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

² Smolensk State Medical University, (28, Krupskoy Str., Smolensk, 214019, Russia)

³ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

- ⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia)
- ⁵ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)
- ⁶ Institute of Experimental Medicine, (12, Acad. Pavlov Str, 197376, St. Petersburg, Russia)
- ⁷ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)
- ⁸ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6 Akademika Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia)
- ⁹ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)
- ¹⁰ National Research Mordovia State University, (68/1, Bolshevistskaya Str., Saransk 430005, Republic of Mordovia, Russia)
- ¹¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)
- ¹² Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (33, Vilonova str., Sverdlovsk region, Yekaterinburg, 620037, Russia)
- ¹³ Ilyinskaya hospital, (2, bldg. 2, Rublevskoe Predmestie str., Moscow region, Krasnogorsk urban district, Glukhovo village, 143421, Russia)
- ¹⁴ Astrakhan State Medical University, (121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia)
- ¹⁵ Omsk State Medical University, (12, Lenina str., 64409, Omsk, Russia)
- ¹⁶ Chita Medical Academy, (39a, Gorky Str., Chita, 672000, Transbaikal Territory, Russia)
- ¹⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia)
- ¹⁸ Sechenov University, (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)
- ¹⁹ South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia)
- ²⁰ Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)
- ²¹ Far Eastern State Medical University, (35, Muravyova-Amurskogo str., Khabarovsk, 680000, Russia)
- ²² Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)
- ²³ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russia)
- ²⁴ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, (1 p. 1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)
- ²⁵ Moscow Region Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, (61/2, Schepkina street, Moscow, Russia)
- ²⁶ Hospital of the Pushchino Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, (1, Institutskaya Str., Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia)
- ²⁷ Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Dekhnich N.N., Sitkin S.I., Atrushevich V.G., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Bordin D.S., Veselov A.V., Grinevich V.B., Gurova M.M., Eremina E.Yu., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Kozlova I.V., Kornienko E.A., Kravchuk Yu.A., Kupriyanova I.N., Kucheryavy Yu.A., Levitan B.N., Livzan M.A., Luzina E.V., Lyalyukova E.A., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pilat T.L., Sersenbaeva A.S., Sychev D.A., Tryapysheko A.A., Trukhan D.I., Turkina S.V., Uspensky Yu.P., Fedorchenko Yu.L., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Khlynova O.V., Khomeriki S.G., Khomeriki N.M., Shevyakov M.A. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12): 49–145. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145

Summary

✉ **Corresponding author:**

Leonid B. Lazebnik
leonid.borisL
@gmail.com

This guide, summarizing the current global and national experience in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection, is primarily intended for practicing physicians.

Developed over several years, it aims to enhance efforts in combating this complex somatic infection.

The main content of the manual consists of adapted sections from modern scientific studies and clinical guidelines issued by relevant professional societies.

Keywords: *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis, diagnosis, treatment, infection, associated diseases, gastroenterology, clinical guidelines, antibiotic resistance, eradication therapy, inflammatory gastric diseases, peptic ulcer disease, gastric cancer, microbiome, VIII Moscow Agreements, adults, children, physician's manual.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Содержание руководства

Список сокращений

Введение

Глава первая. Фундаментальная хеликобактериология

*Микробиологические аспекты *H. pylori**

*Патогенность *H. pylori* реализуется за счет высокой подвижности бактерии*

*Эпидемиология инфекции *H. pylori**

*Особенности заражения *H. pylori* и реинфицирования*

**Helicobacter pylori* и микробиота желудка*

Энтерогепатические («непилорические») хеликобактеры

*Патогенетическая этапность *H. pylori*-ассоциированного гастрита и риски развития пред- и ракового поражения желудка*

**H. pylori* и атрофический гастрит*

Методики выявления атрофии слизистой желудка

Профилактика рака желудка

Глава вторая. Клиническая хеликобактериология

Принципы диагностики

*Первичная диагностика инфекции *H. pylori**

*Контроль эффективности эрадикации *H. pylori**

*Инвазивные методы диагностики *H. pylori**

Быстрый уреазный тест

Гистологический метод

Бактериологический метод

Методы молекулярной диагностики

*Неинвазивные методы диагностики *H. pylori**

Дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C

Иммунологические методы

Подходы к проведению антихеликобактерной терапии

Рекомендуемые линии и варианты эффективной антихеликобактерной терапии

Первая линия антихеликобактерной терапии; варианты

Вторая линия антихеликобактерной терапии; варианты

Третья линия антихеликобактерной терапии; варианты

Выбор ингибитора протонной помпы

Генотип CYP2C19 – быстрые и медленные метаболиты ИПП

ИПП и клопидогрель

ИПП и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

ИПП у пожилых

Кларитромицин

Амоксициллин

*Антибиотикорезистентность *H. pylori**

*Механизмы антибиотикорезистентности *H. pylori**

Висмута трикалия дицитрат

Биотики

Постэрадикационный дисбиоз

Безопасность антихеликобактерной терапии

Перспективные калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы

Вонопразан

Тегопразан

Лекарственная профилактика и лечение атрофии слизистой оболочки желудка

Ребамипид

Альфа-глутамил-триптофан

Метилметионинсульфония хлорид

Лечебное питание

Практический подход к выбору лечебного питания

Антихеликобактерные эффекты некоторых растений

Причины неэффективности антихеликобактерной терапии

Методы достижения комплаентности к антихеликобактерной терапии

Глава третья. Прикладная хелибактериология

Диагностика и лечение инфекции H. pylori у детей
Первая линия антихеликобактерной терапии у детей
Вторая линия антихеликобактерной терапии у детей
Хеликобактериоз у беременных и кормящих
Эрадикация в семье
Хеликобактериоз у медработников
H. pylori-ассоциированная соматическая коморбидность
H. pylori и аутоиммунный гастрит
H. pylori и MALT-лимфома
H. pylori и анемия
H. pylori и тромбоцитопения
H. pylori и патология полости рта
H. pylori и сиаладеноз околоушных желез
H. pylori и панкреатит
H. pylori и сахарный диабет
Эрадикация и предстоящее хирургическое вмешательство
H. pylori и оперированный желудок
H. pylori и неалкогольная жировая болезнь печени
H. pylori и ГЭРБ
H. pylori-ассоциированные дисбиозы
H. pylori и дерматозы
H. pylori и герпесвирусы
H. pylori и COVID-19
H. pylori и микозы
H. pylori и болезнь Уиппла
H. pylori и туберкулез
H. pylori и описторхоз
H. pylori и лямблиоз

Глава четвертая. Нерешенные вопросы хеликобактерной инфекции

Приложение 1

Некоторые положения «Гайдлайн Всемирной Гастроэнтерологической Организации по H. pylori»

Приложение 2

Коды основного диагностированного заболевания по МКБ 10, используемые при включении термина «H. pylori-ассоциированный гастрит» в формулируемый окончательный диагноз

Приложение 3

Что нужно объяснять врачам

Приложение 4

Сведения об авторах

Литература | References

Список сокращений

АСК – ацетилсалициловая кислота
АГ – атрофический гастрит
АИГ – аутоиммунный гастрит
БУ – болезнь Уиппла
ВГО – Всемирная Гастроэнтерологическая Организация
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибитор протонной помпы
ИР – инсулинорезистентность
ИТП – иммунная тромбоцитопеническая пурпура
ЛПОИП – липопротеиды очень низкой плотности
ЛПС – липополисахариды
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОШ – отношение шансов
ОР – отношение рисков
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РФ – Российская Федерация
ПГЕ2 – простагландин E2
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СОЖ – слизистая оболочка желудка
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
МДТ – мочевиный дыхательный тест
ФД – функциональная диспепсия
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЭГДС – эзофагогастроудоденоскопия
S-MMSCL – S-метилметионинсульфония хлорид

Посвящается выдающимся российским
специалистам по изучению *Helicobacter pylori*
Леониду Иосифовичу Аруину
и Игорю Александровичу Морозову

Введение

Прошло восемь лет с момента выхода «VI Московских соглашений...» [1].

20 ноября 2020 г. участники Круглого стола по диагностике и лечению кислото- и хеликобактер-зависимых заболеваний, состоявшегося на XXIII съезде Научного общества гастроэнтерологов России в рамках XV Национального конгресса терапевтов, обсудив состояние вопроса, приняли решение о необходимости унификации мер и объединения усилий по снижению заболеваемости инфекцией *H. pylori*, и обратились к медицинскому сообществу с Меморандумом «Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России» [2]. Было в очередной раз подчеркнуто, что инфицирование *H. pylori* является основным фактором риска некардиального рака желудка; отмечено, что наиболее часто применяемые схемы фармакотерапии инфекции *H. pylori* в России демонстрируют недостаточную эффективность; сделан акцент на слабых звеньях диагностики и лечения хеликобактериоза, предложены организационные меры по устранению недостатков, а также схемы проведения антихеликобактерной терапии [3].

В 2021 г., реализуя положения Меморандума, НОГР опубликовало проект «VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения)» [4].

Значимый толчок в решении проблем диагностики и лечения хеликобактериоза произвел Консенсус «Маастрихт VI», который обобщил современные факты и достижения в изучении инфекции *H. pylori* [5].

Эпидемиология *H. pylori* различается географически и в последние десятилетия претерпевает изменения со снижением распространенности инфекции в большинстве развитых стран, но развивающиеся страны несут большее бремя инфицирования [6, 7]. Отражением международной тенденции об убывании распространенности хеликобактериоза является и данные по Российской Федерации [8]. Так, в 2006 г., было выявлено 60,7% инфицированных *H. pylori* индивидуумов [9], а в 2020 г. лишь 39% [10].

Вышедшие в свет в 2023 г. Клинические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации и Консенсус «Маастрихт VI» наряду с российскими национальными рекомендациями показали [11], что накопленный опыт позволяет с достаточно эффективно решать формальные вопросы антихеликобактерной терапии, но ряд практических вопросов в реальной практике еще остаются нерешенными в различных клинических ситуациях.

Для нашей страны приоритетной проблемой остается борьба с онкологическими заболева-

ниями, одним из немаловажных компонентов которой является выявление их на ранних стадиях. Предпринятые государством меры по борьбе с онкологическими заболеваниями в России позволили положительно повлиять на статистические показатели. Так, за десятилетний период 2012–2022 гг. по коду МКБ 10 «С16 Злокачественное новообразование желудка» отмечено снижение распространенности новообразований (по показателю численность контингента больных на 100 тыс. населения) с 94,1; 94,1; 95,0; 94,8; 95,3; 95,3; 95,1; 96,0; 94,9; 91,6 до 90,5, при значительном возрастании выявленных активно с 6,8; 8,3; 8,8; 9,9; 11,0; 13,2; 14,2; 14,6; 12,9; 13,1 до 13,7.

По коду МКБ 10 «С16 Злокачественное новообразование желудка» возрос удельный вес новообразований, выявленных на I–II стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2012–2022 гг., с 28,7%; 28,7; 29,6; 31,9; 33,4; 33,9; 35,1; 37,1; 36,7; 38,2 до 41,5%, с соответствующим снижением показателей по раку желудка III стадии с 26,6%; 26,2; 25,8; 25,2; 23,6; 23,8; 22,9; 22,0; 21,8; 20,7 до 19,6 и IV стадий с 39,3; 40,9; 41,2; 40,4; 40,4; 39,9; 39,9; 38,9; 40,1; 40,0 до 37,9% и соответствующим снижением летальности за указанное десятилетие с 49,8%; 49,2; 48,7; 47,8; 48,5; 46,6; 47,4; 45,8; 44,5; 43,3 до 41,9%. [12].

Ведущая роль хеликобактериоза в развитии некардиального рака желудка была в очередной раз убедительно подчеркнута в вышедшем в прошлом году национальном Консенсусе по диагностике и лечению рака желудка [13].

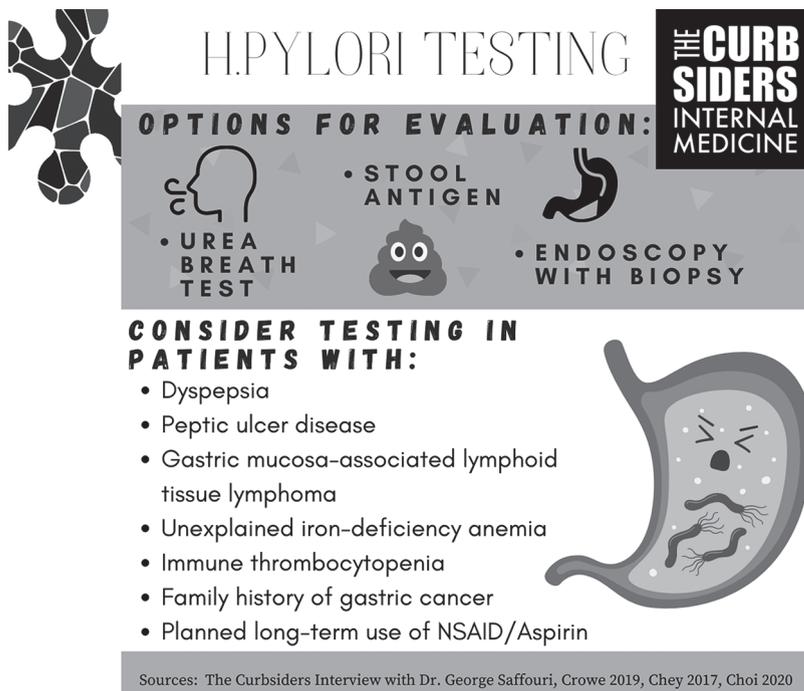
Изучение процесса малигнизации здоровых тканей слизистой желудка с помощью секвенирования РНК клеток (scRNA-seq) выявило клеточную гетерогенность в популяции эпителиальных клеток энтероцитов из метаплазии желудочно-кишечного тракта. Предположено, что HNF4G является специфическим фактором транскрипции, приводящим к изменениям тканевой экологии в процессе прогрессирования карциномы.

Были идентифицированы дифференциальные экспрессируемые гены (DEGs) в эпителиальных, фибробластах и миелоидных клетках, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* и показано, что *H. pylori*-положительные образцы имеют высокую межклеточную коммуникацию со значительно активными сигнальными сетями TNF, SPP1 и TNY1 [14].

В одном из обучающих сайтов, рассылаемых EFIM (European Federation of Internal Medicine) представлено простое и подробное схематическое изображение методов обследования для выявления хеликобактериоза при наиболее распространенных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта, весьма удобное с познавательной точки зрения (рис. 1).

Рисунок 1.

Рекомендуемые методы диагностики хеликобактериоза при наиболее распространенных ситуациях, ассоциируемых с патологией верхних отделов пищеварительного тракта



Глава первая.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЛОГИЯ

Микробиологические аспекты *H. pylori*

H. pylori – микроаэрофильная грамотрицательная спиральная бактерия, которая находится в желудке человека в тесной связи с желудочным эпителием. Патогенность бактерий *H. pylori* основана на способности колонизации, размножения и заражения новых индивидуумов.

Для колонизации желудка бактерия *H. pylori* должна выдерживать кратковременное воздействие соляной кислоты и иметь возможность прикрепиться к поверхности эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ), несмотря на его относительно быстрое обновление [15].

Под микроскопом клетки *H. pylori* имеют вид спиральных, изогнутых или прямых палочек,

диаметром 0,5–1,0 мкм и длиной 2,5–5,0 мкм, с закругленными концами. На одном из полюсов клетки расположены жгутики, от 2 до 6, обеспечивающие движение бактерии [16].

H. pylori из спиралевидной формы может переходить в кокковую, что помогает выживанию в неблагоприятных условиях среды, хотя это и снижает вирулентность бактерии [17].

Диагностика инфекции *H. pylori* в кокковой форме затруднительна, но именно эта форма бактерий определяет повышенную ее устойчивость к различным воздействиям, включая дезинфицирующие вещества, в связи с чем после лечения возможны рецидивы и реинфекция [18].

Патогенность *H. pylori* реализуется за счет высокой подвижности бактерии

Мощные жгутики, позволяющие легко перемещаться в вязкой среде желудка, состоят из двух белков, FlaA и FlaB, для синтеза которых необходим регуляторный белок FliA [19].

Геном *H. pylori* в 1997 г. был полностью секвенирован.

Геном содержит приблизительно 1600 генов. [20.], а семь различных штаммов *H. pylori* выделяют на основе их географического происхождения (штаммы Европы, Австралии, Азии, Восточной Азии, Северной Африки, Южной Африки и Западной Африки).

Геномные исследования сотен изолятов показывают, что все человеческие штаммы *H. pylori* имеют общего предка более чем 60000 летней давности, то есть бактерия колонизировала людей после того, как они покинули Африку [21, 22]

В колумбийских Андах обнаружен европейский генотип, занесенный, вероятно, тысячи лет назад [23, 24].

Существование такого количества штаммов *H. pylori* определяется его высокой генетической изменчивостью, в том числе изменчивостью генов вирулентности вследствие генетической пластичности, перестройки ДНК и высокой частоты трансформации и рекомбинации.

Такая изменчивость факторов вирулентности штаммов является причиной различной степени патогенности каждого.

В кислой среде желудка *H. pylori* выделяет уреазу – металлопротеин, содержащий ионы никеля [25], благодаря которой в диапазоне pH 3,0–7,0 поддерживает внутриклеточный pH, близкий к нейтральному [26].

Уреазы гидролизует мочевину с образованием аммиака, который нейтрализует соляную кислоту желудка, способствуя колонизации и персистенции бактерии.

Аммиак, взаимодействуя с водой, образует гидроксид аммония, являющийся токсином для эпителиальных клеток, а уреазы стимулирует хроническое воспаление слизистой оболочки желудка путем активации моноцитов, которые в свою очередь усиливают секрецию провоспалительных цитокинов, попадающих через портальную вену и в печень, приводя к ее жировой дегенерации [27].

Двумя основными факторами вирулентности у *H. pylori*, являются ассоциированный с цитотоксином белок CagA и вакуолизирующий цитотоксин A (VacA).

CagA – иммунодоминантный белок массой от 120 до 140 кДа, модулятор патологических каскадов в клетках хозяина *H. pylori*. CagA может модулировать рост и подвижность клеток, изменять плотные контакты, нарушать полярность клеток и активировать STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3) *in vitro* и *in vivo* [28].

Одной из отличительных черт штаммов *H. pylori* является наличие или отсутствие островка патогенности *cag* (PAI). Штаммы *H. pylori* могут быть как *cagA* – положительными, так и *cagA* – отрицательными.

Приблизительно 60% штаммов в западных странах являются *cagA* – положительными по сравнению с более чем 90% положительными *cagA* штаммами в Азии [29].

Считается, что *H. pylori* приобрела *cagA* посредством горизонтального переноса генов от неизвестного микроба [30].

Заражение *cagA* – положительными штаммами способствует развитию гастрита (активного или атрофического), язвы двенадцатиперстной кишки и канцерогенеза желудка [31].

Помимо CagA *H. pylori* продуцирует вакуолизирующий токсин (VacA), вызывающий образование вакуолей и повреждение тканей путем внедрения в мембраны клеток-хозяев и высвобождения анионов в цитоплазму [2].

Токсические эффекты VacA многочисленны и включают его вакуолизирующую способность, отток различных ионов, активацию

митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и модуляцию аутофагии [32].

Все штаммы *H. pylori* содержат ген *vacA*, но активность токсина VacA среди штаммов существенно различается.

Полиморфизм VacA может быть связан с клиническим фенотипом инфекции *H. pylori*: так, *vacA s1m1* обычно обнаруживается у инфицированных *H. pylori* пациентов с хроническим гастритом, тогда как при *H. pylori* – ассоциированном раке желудка наиболее распространены генотипы *vacA iceA1* и *iceA2* [31, 33].

Ген *vacA* найден у всех штаммов *H. pylori*, однако только половина его штаммов производит данный белок. [34]. VacA активирует процессы апоптоза, что может приводить к атрофии СОЖ [35].

Некоторые белки внешней мембраны, кодируемые генами *sabA*, *oipA*, *babA*, *babB* и *iceA1*, наряду с цитотоксинами, кодируемыми генами *cagA* и *vacA*, пептидогликаном, адгезинами и некоторыми ферментами, такими как муциназа и уреазы, являются наиболее важными для *H. pylori*.

Белки наружной мембраны (ОМР) грамотрицательных бактерий играют важную роль в начальной колонизации после того, как эти патогенные бактерии (*Helicobacter*) заражают человека-хозяина.

Геном *H. pylori* кодирует семейство белков внешней мембраны (*Helicobacter* outer membrane protein family – Hop), что помогает микроорганизму прикрепляться к эпителиальным клеткам желудка и обеспечивает колонизацию СОЖ, подавляя т.о. активность иммунных клеток [29, 36, 37].

Адгезия к клеткам хозяина осуществляется за счет белка адгезии Bab (bloodgroup associated binding adhesin) и белкового гемагглютинаина NLBH (neuraminyl lactose binding haemagglutinin) [38]. В качестве рецепторов адгезины *H. pylori* используют остатки сиаловых кислот, сульфогруппы гликопротеинов, гликолипиды, фосфолипиды и остатки фукозы Льюис-подобных антигенов (как Bab). Показана также способность микроба к адгезии к белкам соединительной ткани, в частности к коллагену, ламинину и витронектину [16].

Эпидемиология инфекции *H. pylori*

Инфекция *H. pylori* широко распространена в мире, но имеет тенденцию к снижению.

Метаанализ 224 исследований с общей выборкой почти в три миллиона человек показал, что глобальная распространенность инфекции *H. pylori* за период 1980–1990 гг снизилась с 58,2% (95% ДИ 50,7–65,8), до 43,1% (40,3–45,9) за период 2011–2022 гг. [39].

Однако имеются географические различия распространённости *H. pylori*.

Так, в Африканском регионе *H. pylori* обнаруживается с частотой 79,1%, Южной Америке – 69,4%, Азиатском регионе – 54,7%, Европейских странах – 47% и Северной Америке – 37,1% [40].

Нидерландское исследование HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting) показало этнические различия в эпидемиологии *H. pylori* на примере жителей Амстердама.

Так, серологическая распространённость была самой высокой у выходцев из Ганы (84%), за которыми

следовали марокканцы (81%), турки (66%), африканцы из Суринама (51%), южноазиаты из Суринама (48%) и этнические голландцы (17%) [40, 41, 42].

Характерно, что в странах, где уменьшилась распространённость *H. pylori*, также снизилась заболеваемость раком желудка [43].

Распространённость *H. pylori* у детей и подростков существенно не уменьшилась ни в одном регионе и достигла в среднем 35, 1% в период с 2015 по 2022 г. [43].

Снижение распространённости инфекции связано, в основном, с улучшением социально-экономического положения, уровня жизни населения и санитарно-гигиенических условий.

Считается, что широкое внедрение антибиотиков в программы эрадикационной антихеликобактерной терапии является одним из факторов снижения распространённости *H. pylori* [44].

Однако, ожидаемым следствием снижения распространённости инфекта, является тревожный

рост устойчивых к антибиотикам штаммов *H. pylori* [45].

В России инфекция *H. pylori* ранее обнаруживалась у 65–92% взрослых [46].

В последние годы распространенность инфекции *H. pylori* в России снижается [11].

Так, по результатам исследования более чем 19000 лиц без предшествующей эрадикационной терапии, которым был выполнен дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, распространенность инфекции *H. pylori* составила 38,8% [47], самая низкая распространенность зарегистрирована в Уральском федеральном округе (32,7%), самая высокая – в Южном федеральном округе (52,7%).

Инфицированность *H. pylori* в России различается по федеральным округам. Достоверное снижение распространенности *H. pylori* в 2019 г. по сравнению с 2017 г. выявлено в Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Уральском федеральных округах, в то время как в остальных регионах она не изменилась.

Распространенность инфекции *H. pylori* увеличивается с возрастом.

В России самая низкая распространенность *H. pylori* установлена в возрастной группе до 18 лет (20,2%), а самая высокая – в возрастной группе 41–50 лет (43,9%) [47].

Средняя распространенность *H. pylori* у врачей в Российской Федерации выше популяционной

и в 2017 г. составляла 59% [48], у медицинских работников Москвы и Казани – 54,9% [49]. для лиц в возрасте 18–24 лет распространенность составила 44,1% а для работников старше 60 лет – уже 66,6% [49].

В 2021 г. инфекция была обнаружена у 39% обследованных [10].

Частота инфекции *H. pylori* в российской популяции снижается и в настоящее время составляет около 40%.

Средняя распространенность инфекции *H. pylori* в Москве составила 37,19% [8].

В 2021 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более 30 млн пациентов с диагнозом «Гастрит и дуоденит» (K29 в соответствии с МКБ-10).

В структуре хронического гастрита по-прежнему преобладает *H. pylori*-ассоциированный гастрит, однако увеличивается доля гастрита после успешной эрадикации *H. pylori*, реактивной гастропатии, включая рефлюкс-гастрит, и аутоиммунного гастрита.

Ключевыми диагностическими методами служат эндоскопическое и гистологическое исследования, которые позволяют оценить этиологию гастрита, топографию и степень атрофических изменений, стадию OLGA/OLGIM, которая соотносится с риском рака желудка и определяет стратегию эндоскопического наблюдения [50].

Особенности заражения *H. pylori* и реинфицирования

Факторы риска заражения хорошо известны, а гипотезы о механизмах передачи *H. Pylor* достаточно убедительны, тем не менее, и механизмы, и пути заражения *H. pylori* уточняются.

Доказано, что возбудитель может передаваться от инфицированных лиц фекально-оральным, гастро-оральным или орально-оральным механизмами, а социально-экономический и гигиенический статус считаются важными факторами для поддержания и распространения источника инфекции [51, 52].

Инфицированный человек может передавать *H. pylori* через слюну, рвотные массы и фекалии.

Главным резервуаром для передачи инфекции являются *H. pylori*-позитивные индивидуумы. Большинство исследований поддерживают концепцию внутрисемейной кластеризации инфекции *H. pylori* [53, 54].

В развитых странах преобладает передача инфекции от матери к ребенку; горизонтальная передача из-за лучших санитарно-гигиенических условий менее вероятна, чем в развивающихся странах.

Имеющиеся данные указывают на то, что инфекция *H. pylori* распространена в окружающей среде и обнаруживается во многих продуктах питания и воде, которая является экологическим резервуаром и средой в фекально-оральной передаче инфекции.

Бытовое загрязнение питьевой воды может быть весьма вероятным при плохом гигиеническом ее состоянии. Некоторые авторы предполагают, что вода играет роль как в качестве резервуара инфекции в окружающей среде, так и в качестве

среды в фекально-оральной передаче инфекции *H. pylori*. [51].

Возможным путем передачи инфекции являются продукты питания и питьевая вода.

При определении ДНК *H. pylori* в коровьем, козьем, овечьем молоке ее находили чаще в сыром, реже в пастеризованном.

Зарегистрирована выживаемость бактерии, искусственно введенной в пастеризованное молоко (в количестве 105 КОЕ/мл), до 9 сут, в обработанное сверхвысокими температурами – до 12 суток, с прогрессирующим снижением бактериальной нагрузки. Однако культивировать бактерию из образцов натурального и пастеризованного коровьего, овечьего молока не удалось.

Нарушение санитарных условий в домашних условиях и на производстве при хранении, транспортировке, обработке сырых овощей, фруктов, молока, других продуктов может приводить к их заражению инфицированными лицами.

Трансмиссия инфекции через контаминированную пищу не является распространенной, но не исключена.

Способность *H. pylori* к выживанию на часто употребляемых продуктах поддерживает предположение, что зараженные продукты (резервуар-человек) могут служить проводником инфекции. Подтверждением служит более частое инфицирование лиц, употребляющих пищу, купленную у уличных торговцев, и питающихся сырыми овощами и фруктами.

В пище нередко присутствуют дрожжевые грибы, в которых внутриклеточно может обитать *H. pylori*. В связи с этим для предупреждения

распространения инфекции *H. pylori* важен контроль за содержанием плесневых грибов в продуктах.

Другой возможный путь распространения *H. pylori* – водный. Имеются не прямые свидетельства водной трансмиссии инфекции *H. pylori*.

Высвобождение патогена из биопленки – главная форма заражения уже обработанной воды. Водные биопленки могут быть нишей для *H. pylori*. Эпидемиологические исследования указывают на важную роль передачи *H. pylori*-инфекции от человека к человеку. Бактерия не относится к патогенам, живущим во внешней среде. Естественной нишей *H. pylori* является желудок человека. Вместе с тем непродолжительное время бактерия может выживать в зараженных человеком водных источниках и пищевых продуктах, которые могут играть роль проводников инфекции. Это обуславливает существование многовариантных путей распространения *H. pylori*-инфекции. В странах с развивающейся экономикой, где нередко наблюдается дефицит чистой воды и для питья используется необработанная вода (речная, колодезная), население недостаточно обеспечено водопроводными и канализационными сетями и при их изношенности роль водного пути заражения более значительна, чем в экономически развитых странах, имеющих надежные системы водораспределения и канализации [55].

Требуют жесткого контроля мероприятия по стерилизации медицинского оборудования, особенно эндоскопического, для предотвращения внутрибольничных инфекций [56].

В развивающихся странах горизонтальный путь передачи, например, через загрязненную воду и пищу, а также через интенсивный контакт между младенцами и работниками, которые обычно ухаживают за детьми из нескольких семей, может одновременно играть более важную роль, чем внутрисемейная инфекция [57].

Практически нет сообщений о к-л различиях в инфицировании *H. pylori* между лицами разного пола – взрослыми мужчинами и женщинами, мальчиками и девочками.

***Helicobacter pylori* и микробиота желудка**

Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством и сохранением динамического равновесия между макроорганизмом и ассоциацией микроорганизмов, колонизирующих его ЖКТ. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с ЖКТ здорового человека, достигает 2,5–3 кг, что составляет примерно 5% массы его тела. Эндосимбионтная микрофлора наиболее многочисленна в толстой кишке, где она представлена 17 семействами, 45 родами и 500 видами бактерий. Согласно новейшим данным, полученным путем анализа на гомологию секвенированных генов 16S рРНК, микрофлора ЖКТ включает 395 филогенетически обособленных групп (филотипов) микроорганизмов.

Положения Маастрихт VI говорят о том, что в желудке располагается хорошо адаптированное нише-специфическое микробиологическое сообщество.

Передача инфекции от матери к ребенку доминирует, но не исключается передача инфекции от отца к детям и от брата или сестры [57, 58].

Заражение может происходить при совместном использовании одной и той же посуды, поцелуях, плохой внутрисемейной гигиене.

Распространенность *H. pylori* во многом определяется, скученностью проживания, доступностью центрального водоснабжения и канализации [59, 60, 61].

Внутрисемейная передача *H. pylori* играет важную роль в реинфицировании, если лечение проводится только у одного члена семьи [62].

Следует помнить, что первичное заражение взрослых или реинфицирование после успешной эрадикации *H. pylori* происходит редко.

В развитых странах ежегодно инфицируется в среднем 0,3–0,7% взрослого населения, в развивающихся странах – 2,8–11,5% [63, 64, 65].

Т.о., факторами, влияющими на заболеваемость и распространенность инфекции *H. pylori* являются: [47, 66–69].

- возраст, этническая принадлежность, географическое положение, социально-экономический статус, социально-гигиенический статус, плотность населения и доступность медицинской помощи;
- факторы окружающей среды: курение, чрезмерное употребление алкоголя, канцерогены, диета, чистка зубов, санитарный статус источников воды, общественной гигиены и пр.;
- факторы вирулентности *H. pylori*;
- факторы хозяина: иммунная система, генетика, микробиом и состояние других органов и систем

Следует констатировать, что только у 10–20% от всех инфицированных *H. pylori* развивается тяжелые желудочные заболевания, такие как атрофия слизистой, язвенная болезнь и рак желудка.

До сих пор неизвестно и непонятно, почему 80–90% популяции, инфицированной *H. pylori*, остаются бессимптомными [40, 70].

Желудок человека колонизирован другими микроорганизмами, которые в совокупности известны как микробиом желудка.

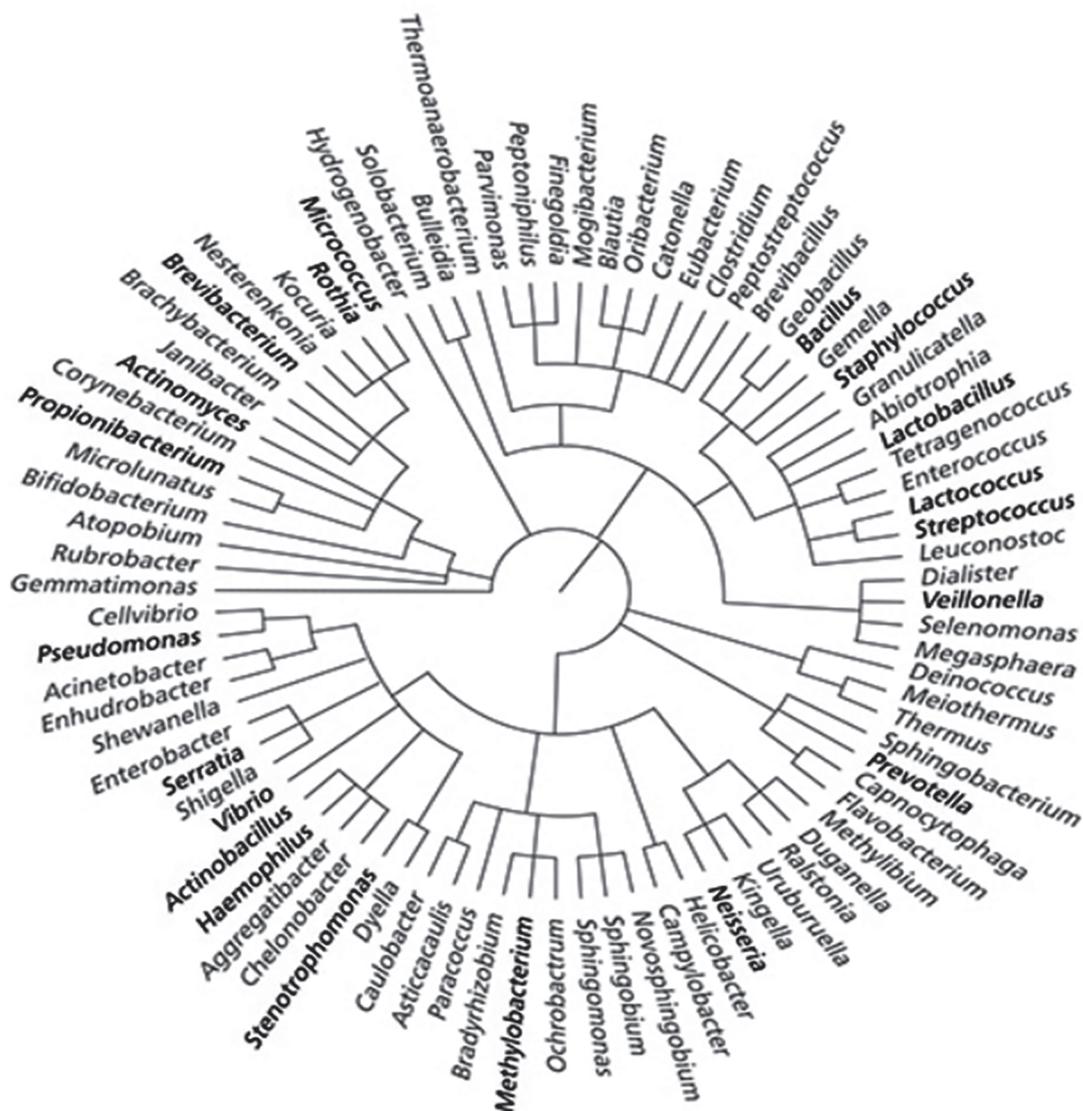
Его состав зависит от физиологических условий в этой уникальной экологической нише.

Несколько исследований указывают на типичную микробную картину желудка с преобладанием *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Streptococcus* в качестве наиболее доминирующего рода. [71]

При этом *H. pylori* существенно влияет на состав микробиоты желудка. Изменение состава микробиома желудка ассоциировано не только с инфицированием *H. pylori*, но и с модуляцией кислотной продукции как под воздействием антисекреторных средств, так и в результате прогрессирования хронического гастрита на всех этапах каскада Correa.

Рисунок 2.
Состав микробио-
ма желудка.

Примечание:
Полужирным
обозначены доми-
нирующие роды
бактерий.



Воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочное влияние на кишечную микробиоту.

Данные, полученные на животных моделях, у младенцев и детей, позволяют предположить, что антибиотики вызывают изменения в составе и функциях микробиоты, которые могут сохраняться в течение многих лет. У младенцев воздействие антибиотиков связано с первоначальным снижением разнообразия микробиоты и влияет на обилие нескольких видов бактерий. Изменение микробиоты, вызванное макролидами, ассоциировано с повышенным риском развития бронхиальной астмы и увеличения массы тела. Изменения микробиоты у детей сохраняются спустя месяцы после применения антибиотиков, при этом полная «перезагрузка» состава микробиоты в сторону «исходного» состава маловероятна.

Метаанализ когортных исследований показал, что воздействие различных классов антибиотиков связано с различными рисками развития воспалительных заболеваний кишечника.

Применение антибиотиков является важным фактором риска развития болезни Крона у детей младше 18 лет. Разница между детьми, ранее не получавшими антибиотики, и детьми, получавшими лечение, уменьшается с возрастом.

Широкое применение антибактериальной терапии значительно расширило и разнообразило экспрессию генов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. В этой связи отмечено, что эрадикационная терапия *H. pylori* может способствовать селекции отдельных резистентных штаммов микробиоты кишечника. В свою очередь, лечение антибиотиками по другим клиническим показаниям может привести к формированию резистентных штаммов *H. pylori*.

В консенсусе Маастрихт VI подчеркнуто, что только некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией. Пробиотики могут оказывать положительное влияние на эрадикацию *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков. Кроме

того, некоторые штаммы пробиотиков ингибируют *H. pylori* несколькими путями, включая выработку антимикробных веществ или конкуренцию с *H. pylori* за колонизацию и выживание. Различные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований оценивали эффективность

пробиотиков в повышении эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, демонстрируя в целом положительные результаты, но преимуществ показано только для определенных штаммов семейства *Lactobacillaceae*, рода *Bifidobacterium* и вида *S. boulardii*.

Энтерогепатические («непилорические») хеликобактеры

Энтерогепатические хеликобактеры являются обитателями тонкой кишки и гепатобилиарного тракта млекопитающих и птиц, однако некоторые виды, такие как *Helicobacter bilis*, *Helicobacter canadensis*, *Helicobacter canis*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter pullorum* и *Helicobacter winghamensis*, могут инфицировать человека с последующим развитием различных клинических форм [72].

Несмотря на то, что первые случаи выделения энтерогепатических хеликобактеров у взрослых и детей были зарегистрированы около 30 лет назад, их клиническое значение не всегда является однозначным.

Наиболее часто хеликобактеры выделяются из крови, реже из фекалий [73].

Хеликобактеры, ассоциированные с бактериемией, являются более клинически значимыми, и, как правило, выделяются у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Предполагается, что хеликобактеры способны проникать в кровоток при колонизации нижних отделов ЖКТ, возможно, из клеток слизистой оболочки, поврежденных в результате комбинированной химио- и лучевой терапии.

H. cinaedi был впервые описан у гомосексуалиста с проктитом [74].

Инфекция, как правило, развивается у пациентов с иммунодефицитами [75, 76], хроническим алкоголизмом [77], онкологическими заболеваниями [78], циррозом печени и у пациентов, находящихся на гемодиализе [79, 80], и может иметь различные клинические проявления: колит, гастроэнтерит, бактериемия, целлюлит, а также менингит у новорожденных [81].

Патогенетическая этапность *H. pylori*-ассоциированного гастрита и риски развития пред- и ракового поражения желудка

H. pylori-ассоциированный гастрит – это инфекционное заболевание, которое приводит к развитию хронического активного гастрита различной стадии практически у всех инфицированных индивидумов.

Заражение *H. pylori* может вызвать острые симптомы диспепсии, чаще маскируясь под желудочно-кишечное расстройство алиментарного происхождения. Острый гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, сопровождается острым воспалением СОЖ в виде нейтрофильной инфильтрации антрального отдела желудка и длится в среднем 1–4 недели. В последующем длительная колонизация *H. pylori* СОЖ приводит к развитию хронического гастрита (ХГ). Часто ХГ не имеет клинических проявлений, однако может сопровождаться переходящими симптомами диспепсии.

H. fennelliae так же впервые был описан при выделении из ректального мазка у гомосексуала с симптомами проктита [74], в последующем была установлена его причастность к развитию гастроэнтеритов, бактериемии, главным образом, у пациентов иммуносупрессивными заболеваниями, включая злокачественные опухоли и аутоиммунные заболевания [82].

H. pullorum является энтеропатогенным для домашней птицы и загрязняет мясо тушек во время переработки. Человек может заразиться *H. pullorum* в основном при неправильном обращении с зараженными тушками или употреблении недожаренного мяса [83].

Заражение человека *H. pullorum* ассоциируется с гастроэнтеритом, в редких случаях диарея может привести к летальному исходу, особенно у детей [84], гепатитом, хроническими холециститами [85] и болезнью Крона [86].

Описаны случаи выделения *H. canadensis* и *H. winghamensis* при гастроэнтеритах, однако точное клиническое значение этих видов до конца не установлено [87, 88, 89].

H. canis может выделяться при бактериемиях и многоочаговых целлюлитах [90], ревматоидном артрите [91].

H. bilis и *H. hepaticus* могут иметь значение в этиологии рака поджелудочной железы и желчевыводящих путей [92, 93], бактериемии [77].

«*H. heilmannii*»-Like Organism» («ННЛО») – ассоциируются с гастритом легкой и средней степени тяжести, пептической язвой желудка и MALT-клеточной лимфомой у взрослых, хотя это положение не однозначно.

У детей ННЛО выделяются крайне редко [77, 94].

В основе ХГ лежат морфологические изменения СОЖ, характеризующиеся нейтрофильной и лимфоплазмочитарной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки СОЖ с развитием в ней дизрегенераторных, дистрофических и атрофических процессов, в конечном итоге приводящих к функциональной недостаточности, проявляющейся желудочной гипо- и ахлоргидрией. Степень выраженности нейтрофильной инфильтрации отражает активность гастрита, лимфоплазмочитарной инфильтрации – степень выраженности хронического воспаления СОЖ. По данным гистологии выделяют два типа ХГ, ассоциированных с *H. pylori*: диффузный антральный неатрофический гастрит и мультифокальный атрофический гастрит.

При хроническом антральном неатрофическом гастрите долгое время наблюдается нормальная или повышенная секреция соляной кислоты.

Аммиак, образуемый *H. pylori*, стимулирует работу G-клеток желудка, приводя к гипергастринемии. В результате уменьшения числа D-клеток, происходит снижение концентрации соматостатина. Нарушения в гастринном и соматостатиновом звеньях регуляции кислотообразования также обусловлены воспалительным процессом и его медиаторами, синтезируемыми в слизистой оболочке антрального отдела желудка в ответ на инфицирование *H. pylori*, что в итоге приводит к выраженной гиперсекреции соляной кислоты.

Выделяющиеся бактериальные ферменты разрушают защитный слизистый барьер желудка и воздействуют на мембраны клеток желудочного эпителия. Фосфолипаза бактерий повреждает фосфолипидные слои клеточной оболочки эпителиоцитов. При этом клеточная мембрана переходит из гидрофобного состояния в гидрофильное. Это снижает резистентность клеток желудочного эпителия к соляной кислоте. Аммиак, образующийся под влиянием *H. pylori*, соединяется с соляной кислотой и образует цитотоксические продукты. Происходит активирование макрофагов и нейтрофилов в СОЖ. При этом в эпителии реактивный кислород и миелопероксидаза активированных лейкоцитов вызывают тяжелые деструктивные изменения. Цитокины клеток – интерлейкин-8, g-интерферон и фактор некроза опухоли, секретруемые активированными макрофагами, повреждают желудочный эпителий.

В ответ на длительное повреждение желудочного эпителия усиливается и становится постоянной пролиферация эпителиальных клеток, преимущественно в антральном отделе и теле желудка. Пролиферация усиливается за счет повреждения бактериями межклеточных контактов. Наибольшим стимулирующим влиянием на пролиферацию обладают цитотоксические штаммы *H. pylori* – CagA(+) VacA(-) подтипа 1a. Усиленная пролиферация желудочного эпителия в сочетании с процессами дистрофии и атрофии приводит к развитию кишечной метаплазии. Кишечная метаплазия представляет трансформацию клеток желудочного эпителия и желез из секреторных в абсорбтивные, напоминающие зрелый кишечный эпителий. Предполагается, что кишечная метаплазия является внезапным и полным превращением делящихся стволовых клеток желудочного эпителия в клеточные линии, отличающиеся от эпителия СОЖ, как результат мутаций генома. Кишечная метаплазия редко встречается без наличия *H. pylori*. Описано постепенное развитие незрелых форм кишечной метаплазии с последующим возникновением атрофических изменений СОЖ. При незрелых формах кишечной метаплазии признаки развития эпителия тонкой кишки (тонкокишечная метаплазия) постепенно сменяются признаками эпителия толстой кишки (толстокишечная метаплазия). Установлено, что толстокишечная метаплазия более тесно связана с РЖ, чем тонкокишечная метаплазия.

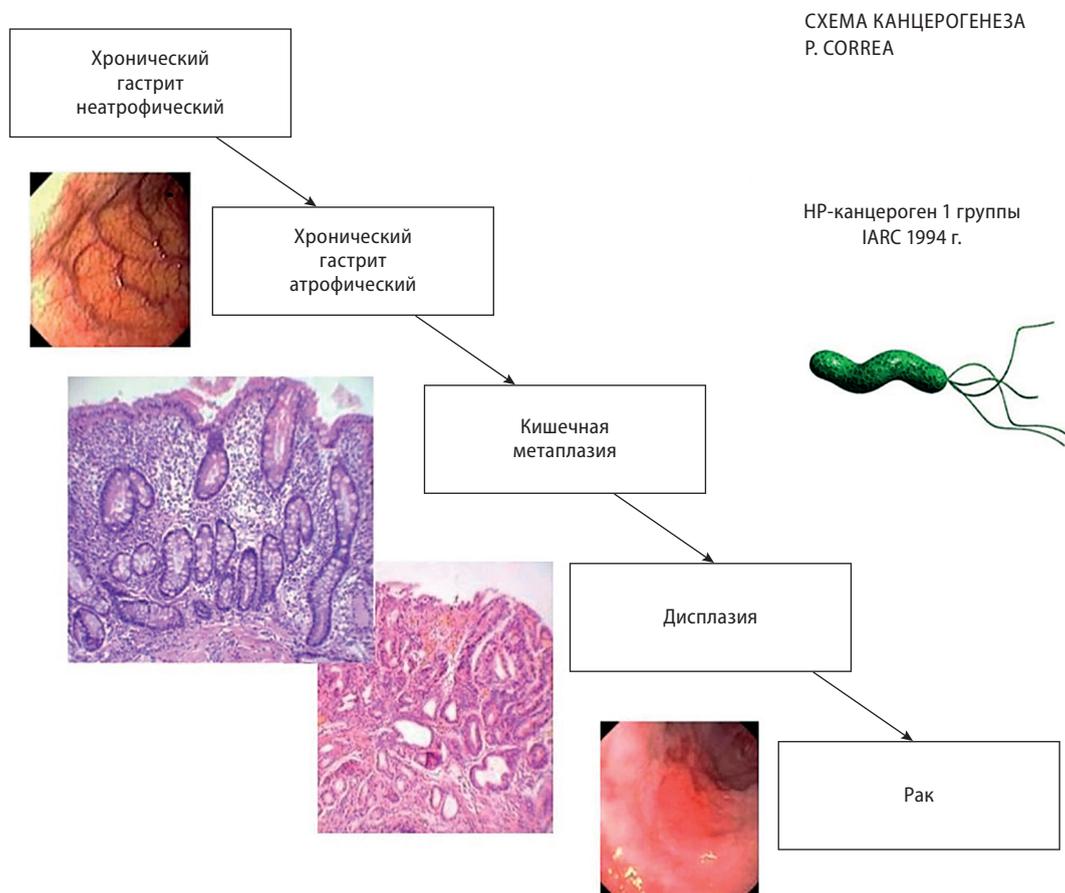
Постепенно воспалительный процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка, начинают преобладать атрофические

изменения слизистой оболочки с необратимой утратой количества нормальных желез желудка, развивается мультифокальный атрофический гастрит. По данным M. Siurala и соавт. для трансформации поверхностного антрального гастрита в мультифокальный атрофический гастрит требуется около 19 лет. По некоторым данным, у 50% пациентов с ХГ (и *H. pylori* инфекцией) в течение жизни формируется атрофический гастрит. При этом, тяжелая стадия атрофического гастрита наблюдается у 5% инфицированных индивидуумов. Вероятность развития РЖ экспоненциально возрастает при прогрессировании гастрита из неатрофического в атрофическую форму. Риск развития РЖ у пациентов с тяжелым мультифокальным атрофическим гастритом в 90 раз выше по сравнению с субъектами с нормальной СОЖ.

Развитие атрофического гастрита зависит не только от действия *H. pylori*, но и от влияния других факторов. Значительное потребление соли, низкий уровень витаминов и микроэлементов, курение, влияние токсических элементов окружающей среды, а также различия в реактивности организма человека являются гипотетическими факторами развития атрофического гастрита.

Изменение представлений о природе атрофии нашло отражение в выделении двух ее вариантов: истинной, неметапластической, атрофии и метапластической атрофии. Истинная атрофия подразумевает уменьшение массы желез, но без изменений естественного состава железистого эпителия, то есть исчезновение желез с замещением их склерозированной собственной пластинкой слизистой оболочки [95]. В условиях хронического атрофического гастрита постоянно повреждающийся эпителий не способен к полноценной регенерации, в связи с чем утраченные железы замещаются экстрацеллюлярным матриксом. При этом отмечается гиперплазия ретикулярных эластических волокон и разрастание гладкомышечных элементов слизистой оболочки желудка. Метапластическая атрофия выражается заменой железистого эпителия, присущего в норме определенному отделу желудка, железами из метаплазированных эпителиальных клеток; ее вариантами являются кишечная метаплазия, пилорическая метаплазия (в теле желудка), панкреатическая метаплазия и SPEM (метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид) [96]. Однако существуют варианты, когда атрофические изменения слизистой оболочки регистрируются и в антральном отделе, и в теле желудка («мультифокальный атрофический гастрит»): как правило, это связано с длительно существующей хеликобактерной инфекцией и прогрессирующим проксимальным распространением изменений или с возникновением вторичного аутоиммунного поражения. Формирование атрофии при этом этиологическом варианте гастрита обусловлено свойствами самого микроорганизма: благодаря гену «островка патогенности» *vacA* и его продукту – токсину *VacA* – *H. pylori* способен индуцировать апоптоз в клетках эпителия слизистой оболочки желудка и тормозить их пролиферацию [97] (рис. 3).

Рисунок 3.
Схема канцерогенеза желудка



***H. pylori* и атрофический гастрит**

Атрофический гастрит (АГ) – предраковое заболевание, которое развивается на фоне длительного воспаления и характеризуется замещением железистых структур желудка соединительной тканью (неметапластическая атрофия) или другим эпителием (метапластическая атрофия) [98, 99]. Наиболее распространенными причинами атрофического гастрита являются хроническая инфекция *H. pylori* и аутоиммунные факторы. *H. pylori*-ассоциированный гастрит встречается значительно чаще, чем аутоиммунный гастрит (АИГ) [100]. Однако существует перекрытие между этими фенотипами гастрита [101].

Гистопатологические особенности АГ зависят от первичного триггера, а именно инфекции *H. pylori* или аутоиммунитета. Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит как правило локализуется в антральном отделе желудка и у некоторых пациентов может привести к развитию атрофии с метаплазией или без нее. Метапластическая атрофия повышает риск развития аденокарциномы желудка [102]. При АИГ аутоантитела к париетальным

клеткам и внутреннему фактору наряду с опосредованной Т-клетками деструкцией слизистой оболочки желудка приводят к атрофии с преобладанием тела желудка и сохранением антрального отдела, что отличает АИГ от *H. pylori*-ассоциированного стрита [103].

Пациенты с атрофией в теле желудка, независимо от этиологии, имеют повышенный риск развития дефицита железа и витамина В₁₂. Атрофия желез в теле желудка с уменьшением количества париетальных клеток нарушает секрецию желудочного сока и внутреннего фактора Касла. Снижению или прекращении секреции внутреннего фактора Касла вызывает ухудшение усвоения витамина В₁₂ и приводит к развитию В₁₂-дефицитной мегалобластной анемии. Секреторная недостаточность нарушает усвоение железа и приводит к развитию железodefицитной анемии. Дефицит железа является распространенным явлением при АГ и наблюдается у 50% пациентов. Согласно результатам некоторых исследований, железodefицитное состояние часто предшествует проявлению дефицита В₁₂ [104]

Методики выявления атрофии слизистой желудка

1. Эндоскопическое исследование высокого разрешения с хромоскопией.
2. Гистологическое исследование с использованием системы гистологического стадирования OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), которая основана на интегративном принципе с выделением степени и стадии процесса с учетом

топографии. При взятии биопсийного материала необходимо следовать протоколу для получения топографических биопсий. Согласно протоколу, для полноценной оценки слизистой оболочки желудка требуется 5 биопсий желудка, которые должны быть помещены в отдельно промаркированные банки: 2 фрагмента из антрального

- отдела по малой и большой кривизне на расстоянии 2–3 см от привратника; 2 из тела желудка по малой кривизне на 4 см проксимальнее угловой вырезки и по большой кривизне тела желудка на 8 см от кардии, 1 – из угла желудка [105].
3. Серологическое исследование: пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин 17. Снижение сывороточного пепсиногена I и низкое соотношение PG I/II (<3) демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в отношении тяжелой атрофии тела желудка и является неинвазивным скрининговым маркером атрофического фундального гастрита. Окончательный диагноз атрофического гастрита подтверждается при проведении гистологического исследования по системе OLGA и OLGIM [106, 107, 108].
Тесты на пепсиноген сыворотки на протяжении десятилетий обсуждаются для скрининга рака желудка. В недавно опубликованных работах показано, что низкая чувствительность тестов на пепсиногены в комбинации с гастрином-17 или без него является ограничивающим фактором для первичного скрининга рака желудка, однако их высокая специфичность является точным показанием для проведения подтверждающей эндоскопии [109].
 4. При подозрении на АИГ проводится определение антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла, содержание витамина B₁₂. Пациентам с необъяснимым дефицитом железа или витамина B₁₂ при дифференциальной диагностике следует учитывать наличие атрофического фундального гастрита и провести соответствующую диагностику [110].
 5. Диагностика инфекции *H. pylori* и контроль успешности эрадикации *H. pylori* проводится по общепринятым рекомендациям. Следует учитывать, что при АГ снижается степень колонизации *H. pylori* СОЖ, в связи с чем возможно получение ложноотрицательных результатов большинства диагностических методов, за исключением серологического метода. В таких случаях целесообразно использование двух методов диагностики.

Профилактика рака желудка

Выдержки из влиятельных международных документов гласят, что максимального (100%) уровня согласия с наивысшим уровнем доказательства получило положение – *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка. Авторы консенсуса подчеркивают, что воздействие средовых факторов менее значимо по отношению к воздействию инфекции *H. pylori* и вирус Эпштейна-Барр являются независимыми факторами риска рака желудка.

Новыми в сравнении с прежним консенсусом являются данные о том, что *H. pylori* ассоциирован с раком желудочно-пищеводного перехода, который квалифицирован как отдельная единица в классификации IARC.

Основные этиологические факторы развития аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода – это два варианта воспаления.

Пациенты с АГ должны быть обследованы на наличие *H. pylori* и пролечены в случае положительного результата. Перед началом терапии, для выявления гипохлоргидрии или ахлоргидрии целесообразно исследование секреторной функции желудка путем внутрижелудочной рН-метрии или определения пепсиногена I. В случаях атрофического гастрита с подтвержденной гипохлоргидрией и ахлоргидрией рекомендована стандартная тройная терапия, усиленная препаратом висмута без включения ИПП в схему эрадикации.

У некоторых пациентов с АГ после успешной эрадикации *H. pylori* нормальная слизистая желудка может со временем восстановиться. Однако у пациентов с обширной и тяжелой атрофией (стадия III и I V по OLGA) атрофические изменения слизистой оболочки желудка сохраняется, несмотря на эрадикацию *H. pylori* [111]. Риск рака желудка у этих пациентов остается повышенным, что является обоснованием для эндоскопического наблюдения даже после успешной эрадикации *H. pylori* [112]. Пациентам с атрофическим фундальным гастритом после эрадикации *H. pylori* показано лечение железodefицитной и B₁₂-дефицитной анемии (при аутоиммунном генезе гастрита), а также наблюдение за возможным развитием злокачественных новообразований желудка.

Пациентам с АГ целесообразно проводить курсы гастроцитопротективной терапии.

Рекомендовано применение висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) курсами от 4 до 8 недель с интервалами между курсами лечения не менее 2 месяцев, ребамипида (100 мг 3 раза в сутки курсами от 2 до 4 недель, при необходимости – до 8 недель) альфа-глутамил триптофан (Регастим Гастро по 3 г 2 раза в сутки 4 недели) или S-метилметионина сульфония хлорида (Гастрарекс Нео по 300 мг 1 раз в сутки во время еды в течение 1 месяца, при необходимости прием можно повторить). Учитывая разные механизмы действия упомянутых гастропротекторов, возможно их совместное или последовательное применение.

Первый – персистирующее воспаление, вызванное кислым или щелочным рефлюксом, второй – специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, включая слизистую оболочку кардиального отдела, вызванное инфекцией *H. pylori*.

Эндоскопия с биопсией рекомендуется бессимптомным пациентам с семейным анамнезом рака желудка (не относится к наследственному раку желудка) в возрасте 45 лет и старше, а также лицам в возрасте старше 50 лет. В некоторых странах программы скрининга колоректального рака начинаются в возрасте 50 лет. В это время примерно у 10% пациентов, инфицированных *H. pylori*, уже могут быть предраковые поражения желудка (атрофия, кишечная метаплазия).

Распространенность выраженных предраковых поражений в Европе в старшей возрастной группе достигает 19%. Для снижения затрат и повышения

качества, скрининг и лечение инфекции *H. pylori* можно сочетать со скринингом колоректального рака в странах со средним и высоким риском развития рака желудка.

Эндоскопическое исследование с проведением биопсии слизистой оболочки желудка для стадирования гастрита необходимо для прогноза в отношении рака. Выраженная атрофия (OLGA/OLGIM III/IV) при хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, связана с гораздо более высоким риском развития рака желудка по сравнению с атрофией при аутоиммунном гастрите. Пациенты с выраженными стадиями атрофического гастрита (выраженные атрофические изменения или кишечная метаплазия, как в антральном отделе, так и в теле желудка, OLGA/OLGIM III/IV) должны проходить высококачественную эндоскопию каждые 3 года.

Вопреки ранним сообщениям, в которых атрофия желудка и кишечная метаплазия рассматривались как точки невозврата, снижение риска развития рака желудка на 53% было обнаружено в популяции, в которой проводилась массовая эрадикация *H. pylori*, в которую также были включены пациенты с атрофическим гастритом. Эффект остановки прогрессирования атрофического гастрита в рак желудка становится еще более очевидным при снижении риска развития рака желудка на 50 и 52% по данным исследований у пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию рака желудка на ранней стадии и у пациентов с предраковыми поражениями соответственно.

Глава вторая.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХЕЛИБАКТЕРИОЛОГИЯ

Инфицирование *H. pylori* всегда вызывает хронический гастрит, который может прогрессировать до тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь, аденокарцинома и MALT-лимфома желудка. В первом положении консенсуса постулируется, что *H. pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений, что в полной

Принципы диагностики

Предпочтительной стратегией диагностики инфекции *H. pylori* остается неинвазивное тестирование: проведение уреазного дыхательного теста (УДТ) или теста на антиген *H. pylori* в кале, как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации. Подчеркивается, что при проведении ¹³C-УДТ лимонная кислота помогает замедлить желудочное опорожнение, усиливает распределение субстрата в желудке и увеличивает время контакта тестового раствора с уреазой. Серологическое тестирование для выявления антител может применяться только в качестве скринингового.

Использование современных диагностических тестов расширяет возможности индивидуализации терапии, поскольку позволяет определять не только наличие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, но и чувствительность патогена к антибактериальным препаратам, что становится все более и более важным в эпоху быстрого роста резистентности микрофлоры к антибиотикам.

Особо подчеркнуто, что для первичной профилактики рака желудка не существует более эффективного подхода, чем эрадикация *H. pylori*.

Исследования с добавлением антиоксидантов в пищу имели некоторые незначительные эффекты в снижении заболеваемости раком желудка в исследованиях с длительным периодом наблюдения.

В настоящее время нет однозначного ответа, обладают ли витамины и другие антиоксидантные добавки потенциальной способностью предотвращения прогрессирования предопухолевых изменений (атрофия и кишечная метаплазия).

Аспирин, ингибиторы ЦОГ-2, метформин и статины являются потенциальными кандидатами на роль лекарственных препаратов, снижающих вероятность прогрессирования предраковых изменений в неоплазию за счет наличия подтвержденной антипролиферативной активности; однако окончательные данные клинических испытаний отсутствуют.

Стратегией выбора при ведении лиц из группы высокого риска после эрадикации *H. pylori* является регулярное эндоскопическое наблюдение через определенные промежутки времени.

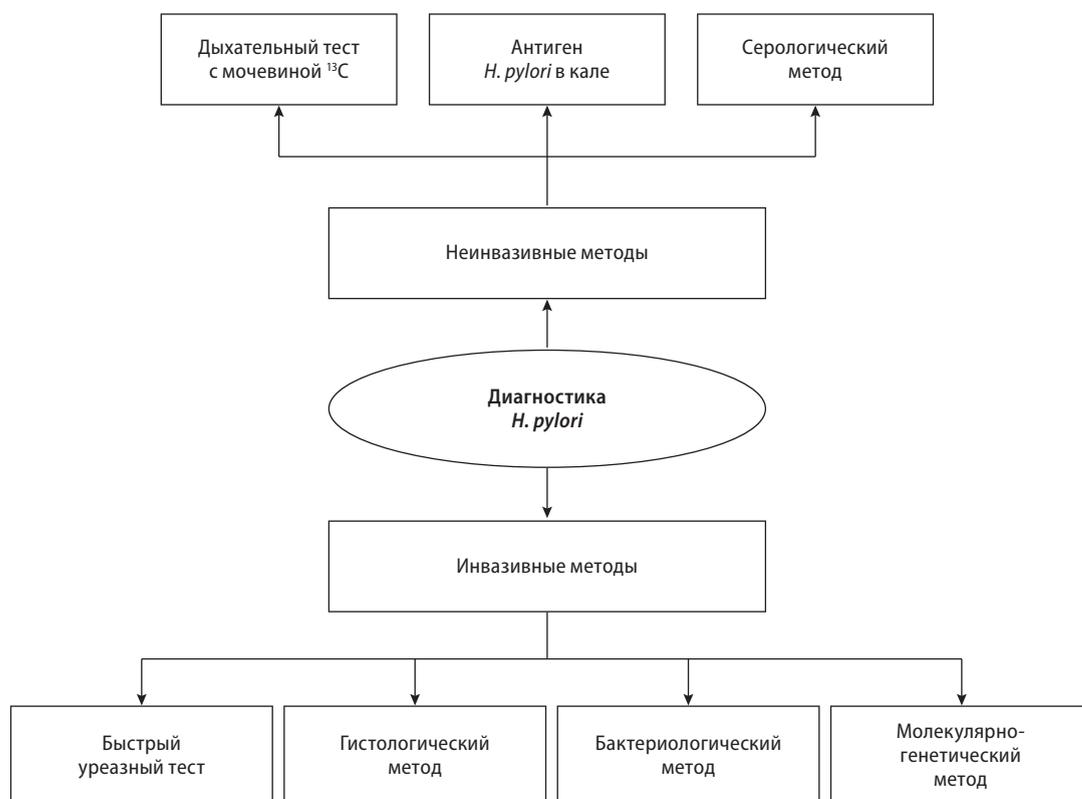
Учитывая эпидемиологическую значимость инфекции *H. pylori*, воздействие рака желудка на жизнь отдельного человека и экономику здравоохранения, а также высокий уровень антибиотикорезистентности, крайне актуальной является разработка терапевтической вакцины против *H. pylori*.

мере согласуется с Киотским консенсусом 2015 г., в котором гастрит, вызванный *H. pylori*, определен как инфекционный (независимо от клинических симптомов и осложнений).

Для пациентов с синдромом диспепсии рекомендуется стратегия «тестируй и лечи» (test-and-treat)

В диагностике *H. pylori* выделяют две основные задачи: провести первичную детекцию инфекции *H. pylori* и оценить эффективность эрадикации *H. pylori* после антихеликобактерной терапии. Первичную диагностику отличает то, что *H. pylori* находится в желудке, как правило, в большом количестве. Исключения составляют ситуации, когда обследованию предшествует прием лекарственных препаратов, влияющих на жизнедеятельность *H. pylori* (ИПП, H₂-блокаторы, препараты висмута, антимикробные лекарственные средства), а также клинические состояния, сопровождающиеся снижением степени колонизации *H. pylori* СОЖ (желудочно-кишечное кровотечение, атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [11]. После проведенной антихеликобактерной терапии оценка эффективности лечения может быть также затруднена ввиду резкого уменьшения количества *H. pylori* в СОЖ. Это сопровождается получением

Рисунок 4.
Методы диагностики инфекции *H. pylori*



ложноотрицательных результатов диагностических тестов. В связи с этим контролировать эффективность уничтожения *H. pylori* рекомендуется не ранее чем через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии. Этот период времени необходим для увеличения микробной массы возбудителя в СОЖ, достаточной для её обнаружения современными методами при неэффективной терапии. В связи с вышеуказанным, выбор метода диагностики *H. pylori* зависит от задач, стоящих перед клиницистом, предшествующей терапии и клинических состояний, определяющих степень обсемененности СОЖ.

Диагностики, направленная на определение *H. pylori*, базируется как на инвазивных, так и неинвазивных методах (рис. 4). Инвазивные методы используются в клинической практике, когда есть показания для проведения ЭГДС и нет

противопоказаний для взятия биопсии. Взятие биоптатов предусматривает изучение уреазной активности *H. pylori* в СОЖ с использованием быстрого уреазного теста, прямую гистоморфологическую визуализацию инфекции гистологическим методом, культивирование микроорганизма из СОЖ с использованием бактериологического метода и определение ДНК *H. pylori* в гастробиоптате с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Последние два метода позволяют не только верифицировать наличие инфекции у пациента, но определить антибиотикорезистентность возбудителя.

К неинвазивным методам относятся дыхательный тест с мочевиной, меченой ¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале, а также определение анти-IgG к *H. pylori* в крови.

Первичная диагностика инфекции *H. pylori*

В соответствии с «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых», первичная диагностика *H. pylori* основана на подтверждении наличия *H. pylori* с использованием референсных методов: дыхательный тест с мочевиной, меченой ¹³C, и моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом. В качестве метода первичной диагностики у лиц, у которых имеются показания к проведению ЭГДС, может быть использован быстрый уреазный тест с исследованием биоптата из антрального отдела и тела желудка или ПЦР с биоптатом желудка. Необходимо учитывать, что при лечении с применением ИПП могут быть получены

ложноотрицательные результаты вышеуказанных диагностических тестов, поэтому рекомендуется отменить ИПП не менее чем за 2 недели до проведения диагностических мероприятий. Антибиотики и препараты висмута следует отменить не менее чем за 4 недели до выполнения обследования. Серологические методы определения антител к *H. pylori* могут быть использованы в качестве первичной диагностики инфекции, в том числе при состояниях, сопровождающихся снижением степени обсемененности *H. pylori* СОЖ [11]. Положительный результат обнаружения *H. pylori* любым из данных методов, если он выполнен с гарантированной акуратностью, является показанием для назначения антихеликобактерной терапии.

Контроль эффективности эрадикации *H. pylori*

Оценку эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* необходимо осуществлять с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C, или определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом не ранее чем через 4 недели после окончания курса антихеликобактерной терапии либо после окончания лечения сопутствующих заболеваний любыми антибиотиками, препаратами висмута или антисекреторными лекарственными средствами. Недопустимо

применение серологических методов определения антител к *H. pylori* в крови для оценки успешности эрадикационной терапии, ввиду длительной циркуляции антител даже в случае уничтожения инфекции. При невозможности применения референсных методов диагностики целесообразно комбинировать доступные инвазивные диагностические тесты или исследовать хотя бы 2 биоптата из тела желудка и один из антрального отдела [11].

Инвазивные методы диагностики *H. pylori*

Первыми методами диагностики *H. pylori* были способы ее обнаружения в биоптатах СОЖ с помощью гистологии, бактериологии или с помощью быстрого уреазного теста. Для выполнения этих диагностических тестов необходимо получение биоптатов СОЖ, которое возможно с помощью ЭГДС.

Если у пациентов нет иных показаний для проведения ЭГДС (например, обследование, связанное с онкологической настороженностью), кроме диагностики *H. pylori*, то этим больным следует рекомендовать методы диагностики *H. pylori*, не связанные с эндоскопией, т.е. неинвазивные.

При этом, все методы диагностики, в которых в качестве исследуемого материала используются биоптаты, зависят от ряда факторов, таких как место взятия биопсии, количество исследуемых биоптатов, их размер. Имеет значение также то, используется ли данный метод диагностики первично или уже после проведенного лечения. Все эти факторы могут влиять на чувствительность и специфичность инвазивных методов.

Инвазивные методы зачастую используются при синхронно проводимой диагностической эзофагогастроскопии.

Быстрый уреазный тест

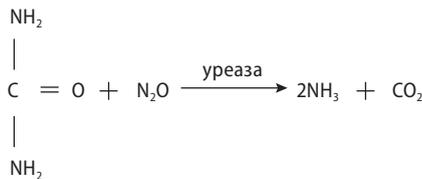
Основой разработки уреазных тестов для диагностики *H. pylori* является тот факт, что *H. pylori* способна продуцировать уреазу в таких количествах, чтобы она накапливалась в СОЖ. В этой связи используются методы, определяющие тканевую уреазу. Быстрый уреазный тест работает при комнатной температуре и содержит добавки, уничтожающие микрофлору в биоптате.

Для проведения быстрого уреазного теста рекомендуется поместить 2 биоптата СОЖ (один из тела желудка, один из антрального отдела желудка) в среду, содержащую мочевины и индикатор (например, феноловый красный). Уреаза СОЖ преобразует мочевины в аммиак, который повышает рН

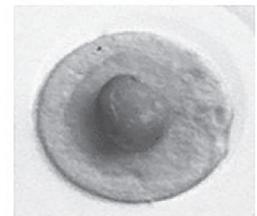
среды, что сопровождается изменением окраски индикатора (рис. 5). Быстрота изменения окраски индикатора зависит от уреазной активности, которая, в свою очередь, определяется степенью обсемененности СОЖ *H. pylori*. Чувствительность данного метода составляет около 90%, специфичность – 95–100% [113]. Максимальная чувствительность и специфичность отмечается при исследовании одновременно двух биоптатов СОЖ.

Положительный результат быстрого уреазного теста в реальной клинической практике является инструментом, обосновывающим назначение антихеликобактерной терапии. Достоинствами метода является его простота, быстрота и дешевизна.

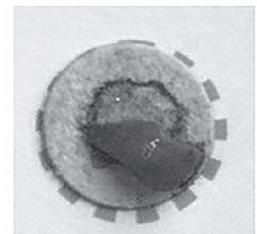
Рисунок 5. Результаты быстрого уреазного теста (CLO test, тест-система ХЕЛ-ПИЛ) с биоптатом СОЖ



Отрицательный результат



Положительный результат



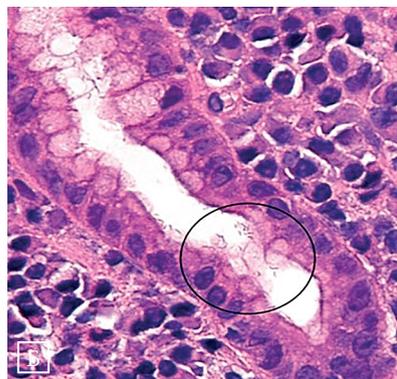
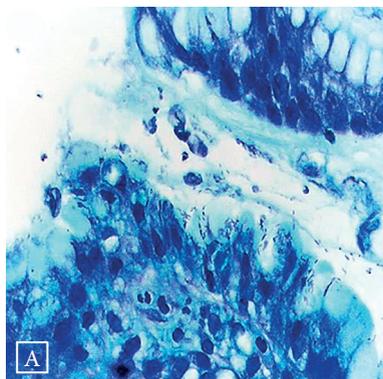
Среди недостатков – возможность получения ложноотрицательных результатов при низкой степени обсемененности СОЖ *H. pylori* и использовании одного фрагмента ткани СОЖ. В таких ситуациях отрицательный результат не исключает наличие *H. pylori* и требует проведения других методов диагностики.

Ложноположительные результаты быстрого уреазного теста, связанные с наличием в желудке

других уреазопродуцирующих микроорганизмов, таких как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* отмечаются редко.

Именно поэтому желательно использование как минимум двух методов, подтверждающих наличие инфекции *H. pylori*, но при этом не рекомендуется применение быстрого уреазного теста для контроля успешности антихеликобактерной терапии [114].

Рисунок 6. Визуализация *H. pylori* в гистологических препаратах СОЖ (А. окраска по Романовскому-Гимзе, Б. окраска гематоксилин-эозином)



Гистологический метод

Метод окрашивания *H. pylori* красителями в гистологическом препарате, полученном из СОЖ, являлся ранее «золотым стандартом» диагностики *H. pylori*.

Гистологический метод позволяет охарактеризовать состояние СОЖ и обеспечивает возможность получения информации о наличии *H. pylori* (рис. 6). Гистологические препараты окрашивают по Романовскому-Гимзе, Граму, Вартин-Старри, толлуидиновым синим и по Генте, что обеспечивает визуализацию как *H. pylori*, так и основных изменений СОЖ (воспаление, атрофия, метаплазия, дисплазия, неоплазия). Кроме этого, метод позволяет определить степень обсемененности СОЖ *H. pylori*. Слабая степень обсемененности СОЖ (+) характеризуется наличием до 20 микробных тел *H. pylori* в поле зрения, средняя степень (++) – от 20 до 50 микробных тел в поле зрения, высокая степень (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения.

Чувствительность гистологического метода составляет 90–95%, специфичность 88–95% [115].

Бактериологический метод

Выделение *H. pylori* бактериологическим методом необходимо для определения антибиотикорезистентности возбудителя с целью мониторинга его устойчивости к антибиотикам в регионе и выбора эмпирической антихеликобактерной терапии.

Использование фенотипических методов определения антибиотикорезистентности у штаммов *H. pylori* является «золотым стандартом» и имеет 100% специфичность (Auroux J, Lamarque D, Tankovic J. et al) [116].

Методы молекулярной диагностики

Для обнаружения ДНК *H. pylori* в биоптате СОЖ используют ПЦР или ПЦР в режиме реального времени. Чувствительность метода варьирует

Для гистологической оценки *H. pylori*-ассоциированного гастрита рекомендуется взятие как минимум двух биоптатов из тела желудка и одного биоптата из антрального отдела желудка [11].

Дополнительная биопсия из угла желудка рекомендуется для диагностики предраковых изменений СОЖ.

Предшествующий прием ИПП, препаратов висмута, антибиотиков, а также недавнее желудочно-кишечное кровотечение, тяжелая степень атрофии и распространенная кишечная метаплазия СОЖ снижают вероятность визуализации инфекции *H. pylori* гистологическим методом. Подобная ситуация отмечается и после антихеликобактерной терапии, в связи с чем в качестве контроля за эффективностью эрадикации инфекции *H. pylori* предпочтительнее использование неинвазивных методов. В случае недоступности неинвазивных методов для повышения вероятности обнаружения *H. pylori* целесообразно комбинировать различные инвазивные методики.

Фенотипические методы заключаются в посеве биоптата на питательные среды и определение фенотипической резистентности *H. pylori* к антибиотикам с помощью оценки минимальных подавляющих концентраций (МПК) методом разведения в агаре или градиентным методом, однако высокая стоимость методики делает её малодоступной в большинстве регионов РФ.

в пределах 10–100 микробных тел. ПЦР используется как диагностический метод, а также как метод генотипирования *H. pylori* с определением

детерминант вирулентности и определения антибиотикорезистентности.

Материалом для исследования могут быть не только биоптаты СОЖ, но и чистая культура *H. pylori*, образцы кала, слюна и т.д. [117].

При первичной диагностике *H. pylori* в биоптате СОЖ молекулярно-генетическими методами чувствительность и специфичность составляет 95–100%. При контроле эффективности эрадикации *H. pylori* определение фрагмента гена *ureC* в биоптатах СОЖ антрального отдела желудка при малой обсемененности *H. pylori* превосходит по чувствительности гистологический и бактериологический методы. Тем не менее, при интерпритации результатов диагностики инфекции *H. pylori* методом ПЦР необходимо учитывать возможность получения ложноотрицательных результатов при состояниях, связанных с уменьшением степени обсемененности СОЖ *H. pylori*.

Использование молекулярно-генетических методов диагностики с целью выделения мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью, используется в случае недоступности микробиологических. Обнаружение генов резистентности целесообразно использовать как предиктор неудачной терапии, особенно у больных после предшествующего приема АМП.

Используя в качестве материала исследования биоптаты СОЖ, можно минуя стадию получения чистой культуры, определять мутации в гене 23S

pРНК, ответственные за возникновение у *H. pylori* резистентности к кларитромицину. Обнаруженная комбинация мутаций в генах *rdxA* и *frxA* у штаммов *H. pylori*, резистентных к нитроимидазолам, позволяет определять резистентность *H. pylori* к этой группе препаратов.

Мутации в генах N87K, D91N, D91G, D91Y *gyrA* свидетельствуют о резистентности *H. pylori* к фторхинолонам. Однако, существует ряд недостатков, связанных с определением антибиотикорезистентности методом ПЦР. С одной стороны, отсутствуют валидные тест-системы к некоторым АМП. Можно определять гены резистентности к кларитромицину, фторхинолонам и метронидазолу.

С другой стороны, наличие генов резистентности не всегда сопровождается фенотипической устойчивостью. В ряде исследований была показана невысокая чувствительность определения различных точечных мутаций (A2142C, A2142G, A2143G) в гене 23SpРНК у фенотипически резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, а в 20% случаев были установлены ложноположительные результаты.

Низкую чувствительность теста связана с наличием иных генетических механизмов резистентности, таких как эффлюксный и метилазный, которые не изучались данной тест-системой.

Подобная ситуация отмечена и при определении резистентности *H. pylori* к фторхинолонам [118, 119].

Неинвазивные методы диагностики *H. pylori*

К неинвазивным методам диагностики инфекции *H. pylori* (не связанным с проведением ЭГДС и взятием биопсии СОЖ) относятся дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , определение антигена *H. pylori* в кале, а также определение анти-IgG к *H. pylori* в крови.

Неинвазивные методы просты в использовании, обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Среди недостатков дыхательного теста с мочевиной, меченной ^{13}C и определения антигена *H. pylori* в кале – получение ложноотрицательных результатов у пациентов после недавнего желудочно-кишечного кровотечения, при тяжелой атрофии и распространенной кишечной метаплазии СОЖ, а также предшествующем приеме антисекреторных средств, антибиотиков и препаратов висмута, в связи с этим рекомендуется воздержаться от приема АМП и препаратов висмута в течение 4 недель,

Дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C

На сегодняшний день дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , является лучшим методом диагностики *H. pylori*.

Принцип метода напоминает быстрый уреазный тест. Мочевина, меченная ^{13}C , дается пациенту в составе пробного завтрака и после попадания в желудок человека, инфицированного *H. pylori*, под воздействием уреазы подвергается гидролизу, в результате которого образуется углекислый газ, содержащий меченый атом углерода, который попадает в кровоток, а затем выдыхается через легкие (рис. 7).

ИПП в течение 2 недель до проведения указанных диагностических мероприятий.

На этот период в качестве симптоматической терапии могут быть назначены по показаниям антациды, которые не влияют на результаты обследования.

Данные условия следует соблюдать как перед проведением первичной диагностики *H. pylori*, так и перед проведением контроля за уничтожением инфекции при использовании дыхательного метода с мочевиной, меченной ^{13}C и определения антигена в кале.

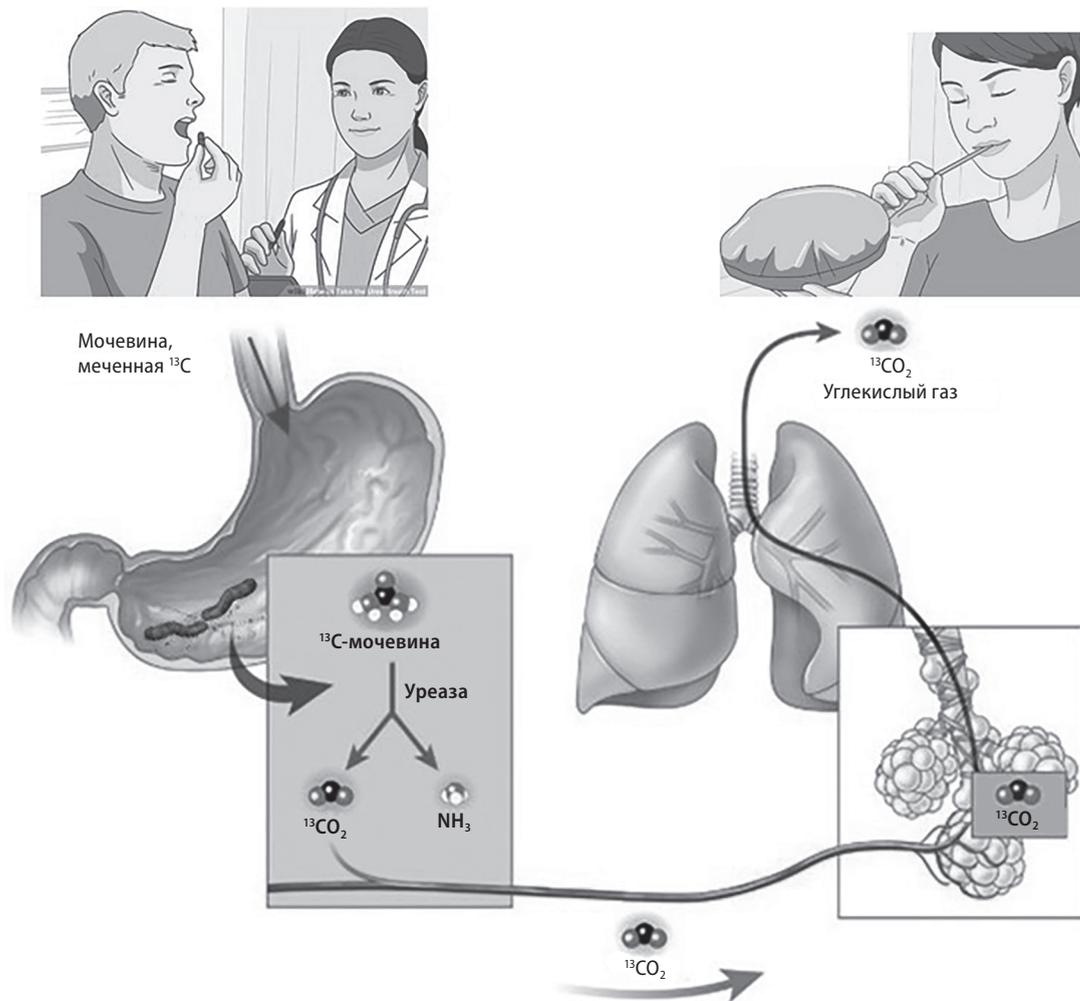
Исследование анти-IgG к *H. pylori* в крови является альтернативным методом первичной диагностики инфекции, в том числе после недавнего желудочно-кишечного кровотечения, при тяжелой атрофии и распространенной кишечной метаплазии СОЖ, а также предшествующем приеме антисекреторных средств, антибиотиков и препаратов висмута.

Увеличение экскреции меченого углекислого газа в выдыхаемом воздухе используется как маркер наличия *H. pylori* в желудке [120].

Для его определения используется масс-спектрометр или инфракрасный спектрофотометр.

В норме содержание стабильного изотопа не превышает 1% от общего количества CO_2 в выдыхаемом воздухе. Регистрируется 4 степени инфицированности *H. pylori*: легкая – менее 3,5%, средняя – 3,5–6,4%, тяжелая – 6,5–9% и крайне тяжелая – более 9,5% от общего количества CO_2 в выдыхаемом воздухе.

Рисунок 7.
Принцип действия
уреазного дыха-
тельного теста
с мочевиной ^{13}C



Данный метод может использоваться у детей и беременных женщин.

Чувствительность метода составляет 88–95%, специфичность – 95–100% [121].

Однако колонизация и рост других бактерий-уреазпродуцентов, кроме *H. pylori*, вызывают ложноположительные результаты уреазного дыхательного

теста с мочевиной, меченной ^{13}C . Выделение уреазпродуцирующих микроорганизмов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Gardnerella*, *Lactococcus*, *Enterococcus*) из СОЖ у пациентов с гипохлоргидрией рассматриваются причинными факторами ложноположительных результатов уреазного дыхательного теста с мочевиной, меченной ^{13}C [122].

Иммунологические методы

Иммунологические методы применяются для определения антигенов *H. pylori* в кале и обнаружения антител к *H. pylori* в крови. С этой целью используются методы на основе иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунохроматографии.

Определение антигенов *H. pylori* в кале является простым и быстрым неинвазивным методом диагностики, рекомендуемым при недоступности дыхательного теста с мочевиной ^{13}C . Данный метод показан для первичной диагностики инфекции *H. pylori* и контроля успешности антихеликобактерной терапии.

В настоящее время существует два типа тестов: ИФА с использованием моноклональных и поликлональных антител и тесты на основе иммунохроматографии.

Результаты метаанализа демонстрируют максимальную чувствительность (94%) и специфичность

(97%) детекции антигенов *H. pylori* в кале ИФА с использованием моноклональных антител [123].

В последние годы высокую чувствительность (93,1%) и специфичность (94,6%) демонстрируют тесты с применением поликлональных антител [124].

Широкое применение в клинической практике в РФ получили тесты на основе иммунохроматографии. По данным производителя Novamed LTD, тест One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay имеет чувствительность 92,5% и специфичность 95%, в то время как использование тест систем других производителей демонстрирует более низкие цифры (чувствительность 87,2%, специфичность 44%) [125].

Серологический метод определения анти-IgG к *H. pylori* в крови показан только для первичной диагностики инфекции *H. pylori*, т.к. эта методика не позволяет провести различие между перенесенной и текущей инфекцией *H. pylori*.

Среди достоинств серологического метода отмечены отсутствие ложных результатов при лечении ИПП, препаратами висмута и антибиотиками, а также после желудочно-кишечного кровотечения, при атрофическом гастрите, MALT-лимфоме и аденокарциноме желудка.

Диагностическое значение имеет определение иммуноглобулинов класса IgG в крови. В силу того,

что уменьшение титра специфических антихеликобактерных антител наступает не ранее чем через 6–12 месяцев после уничтожения *H. pylori* в организме, использовать данную методику для оценки эрадикации *H. pylori* после проведения антихеликобактерной терапии категорически не рекомендуется [11].

Подходы к проведению антихеликобактерной терапии

К настоящему времени опубликованы обновлённые «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых», согласно которым, эрадикационная терапия *H. pylori* показана всем лицам с положительными результатами на инфекцию *H. pylori* при наличии: хронического гастрита; атрофического гастрита; инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний; после перенесенной эндоскопической резекции аденомы или раннего рака желудка; язвенной болезни в стадии обострения, ремиссии или осложненной желудочно-кишечным кровотечением; необследованной диспепсии; длительного приема аспирина или НПВП с высоким риском язвообразования; необходимость длительного приема ИПП; MALT-лимфомы желудка; аутоиммунной тромбоцитопении и железодефицитной анемии [11]:

Главной целью эрадикационной терапии является стабильно высокий уровень излечения инфекции *H. pylori* у большинства ($\geq 90\%$) пациентов, что требует использования антибактериальных препаратов, к которым бактерия чувствительна.

Эффективная эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* ликвидирует воспаление СОЖ, восстанавливает механизмы желудочной секреции, предупреждает развитие *H. pylori*-ассоциированной ЯБ, уменьшает риск развития предраковых изменений СОЖ [126].

Кроме того, успешная антихеликобактерная терапия снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВП и аспирина [127].

Эффективная терапия инфекции *H. pylori* приводит к излечению MALT-лимфомы желудка на ранней стадии, уменьшает риск развития некардиального рака желудка, особенно у пациентов без атрофического гастрита и кишечной метаплазии [128, 129]. В связи с этим целесообразно проводить лечение *H. pylori* инфекции до развития предраковых изменений СОЖ [130]. Кроме того, антихеликобактерная терапия позволяет сократить распространенность инфицированных индивидуумов в популяции.

Согласно современным рекомендациям, схемы, которые обеспечивают уровень эрадикации *H. pylori* $\geq 90\%$ могут быть использованы для эмпирического лечения населения [131].

В клинической практике рекомендуется использовать эмпирические схемы терапии первой, второй и третьей линии, составленные с учетом имеющихся данных по чувствительности *H. pylori* к АМП в РФ и частоты эрадикации *H. pylori* различных режимов антихеликобактерной терапии.

Определение чувствительности *H. pylori* к АМП перед назначением терапии первой линии и второй линии, предложенное Консенсусом «Маастрихт VI»,

также обосновано для рационального назначения АМП [132], но не имеет преимуществ в эффективности эрадикации *H. pylori* перед эмпирической терапией первой и второй линии [133].

Имеющиеся данные антибиотикорезистентности *H. pylori* в России демонстрируют межрегиональные и динамические различия чувствительности *H. pylori* к основным антимикробным компонентам схем терапии. При этом распространенность устойчивости *H. pylori* к АМП среди населения изучена не во всех регионах. Анализ 16 исследований (1227 образцов), опубликованных в 2020 г. за последние десять лет, показал, что обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в РФ составил 10,4%.

В Москве и Московской области резистентность *H. pylori* к кларитромицину была отмечена на уровне 10,9%, Санкт-Петербурге – 22,3%, Смоленске – 5,7%, Казани – 10%. Имеющиеся данные свидетельствуют об относительно низкой устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в России и позволяют рассматривать стандартную тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии первой линии [134].

Однако широкое применение макролидов при лечении бактериальных осложнений COVID-19 могло привести к значимому росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Данные российского сегмента многоцентрового исследования «Hp-EuReg» свидетельствуют о снижении эффективности стандартной тройной терапии, если данную схему не усиливать препаратом висмута.

Кроме того, в России выявляется относительно высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину до 20%, что указывает на необходимость использования дополнительных мер, повышающих эффективность антихеликобактерной терапии, усиливая схему эрадикации на основе левофлоксацина препаратом висмута [135].

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки прием ИПП продолжается до 4–6 недель в стандартной дозировке.

В целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата показана пролонгированная терапия висмутом трикалия дицитратом до 8 недель или ребамипидом 100 мг 3 раза в сутки до 8 недель.

Для снижения риска реинфицирования после успешной эрадикации *H. pylori* рекомендуется обследование на *H. pylori* среди всех членов семьи, живущих в одном доме [136].

NB! – Все компоненты в составе любой из приведенных схем антихеликобактерной терапии назначаются одновременно с учетом способа приема, указанного в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Таблица 1.
Рекомендуемые линии и варианты эффективной антихеликобактерной терапии – НОГР, 2025 *

Первая линия антихеликобактерной терапии (1.0); варианты			
1.1	При впервые выявленной инфекции <i>H. pylori</i> , стандартный, наиболее распространенный	Один из ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки), • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), • висмута трикалия дицитрата (ВТД) 120 мг 4 раза в сутки,	
1.2	При аллергии к препаратам пенициллинового ряда, а также в регионах, где резистентность <i>H. pylori</i> к кларитромицину более 15%	Один из ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки), • тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), • метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) • висмута трикалия дицитрат (ВТД) 120 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней, -	
1.3	Неэффективность стандартной терапии в регионах с вероятной или доказанной резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину более 15%,	Один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), • метронидазол (500 мг 3 раза в сутки).	
1.4	Только в регионах с доказанной высокой эффективностью стандартной тройной терапии.	Один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки).	
1.5	Только при невозможности проведения полноценной антихеликобактерной терапирл различным причинам – поливалентной аллергии к антибиотикам, тяжелой патологии гепатобилиарной системы, категорическом отказе пациента от приема антибиотиков и т.п.	Либо • висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки (или 240 мг 2 раза в сутки) за 30–40 минут до приема пищи и на ночь в течение 28 дней, Либо • метабитик <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17648 (Хели-норм) по 1 капс. 2 раза в сутки на 28 дней, Либо • пробиотик <i>Saccharomyces boulardii</i> (Энтерол) по 1 капс.2 раза в сутки на 28–30 дней, Либо • эзомепразол (20 мг 2 раза в сутки), • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • нифуратель (400 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней, Либо • лансопразол (30 мг 2 раза в сутки), • кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), • нифуроксазид (200 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней, Либо • Один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с 30% водным раствором прополиса (100 мл два раза в сутки натошак) в течение 14 дней	Вынужденная терапия выбора. В литературе имеется достаточно большое количество работ по эффективности предлагаемых иетодов эрадикационной антихеликобактерной терапии с уровнем доказанности C5
1.6	Туберкулезная коинфекция; антихеликобактерная терапия «противотуберкулезными» антибиотиками	Схемы с рифабутином возможно применять; • при наличии туберкулезной и хеликобактерной коинфекции; • в качестве схем резерва («терапия спасения») при неудачных попытках эрадикации с использованием традиционных схем и/или при наличии штаммов <i>H. pylori</i> с первичной резистентностью к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. • рифабутин назначается в дозе 300 мг 1 раз в сутки, • амоксициллин 1000 мг каждые 8 ч • ИПП в удвоенной дозе в течение 10–14 дней.	Рифампицин и рифабутин обладают антихеликобактерной активностью и их применение рекомендовано Маастрихт VI. В России резистентность <i>H. pylori</i> к рифампицину выявлена у 8,6–14,8% штаммов, в связи с чем использование схем эрадикации с рифабутином не рекомендуется некоторыми авторами..
1.7	После перенесенной инфекции COVID-19	Эрадикационная терапия <i>H. pylori</i> в острый период COVID-19 не проводится и откладывается до выздоровления пациента. Оптимально проводить антихеликобактерную терапию по рекомендуемым схемам через несколько месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 или вакцинации, избегая схем с повторным назначением групп антибиотиков, использованных ранее для лечения бактериальных осложнений COVID-19.	

1.8	Иные описанные в литературе сочетанные коинфекции (герпес, троферимоз, микоз, описторхоз, лямблиоз)	Как правило, проводится лечение обоих заболеваний по рекомендованным вариантам.	Отмечается более тяжелое и длительное течение обоих заболеваний, требующее более продолжительного лечения. Уровень доказанности C5.
При подтвержденной неэффективности первой линии			
Вторая линия антихеликобактерной терапии (2.0); варианты			
2.1		<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), • метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) • висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней. 	
2.2		<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) • левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней 	Учитывая относительно высокий уровень устойчивости <i>H. pylori</i> к левофлоксацину при выборе эмпирической терапии второй линии, предпочтение следует отдавать в пользу квадротерапии с висмутом.
2.3		<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки), • висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. 	
При подтвержденной неэффективности второй линии			
Третья линия антихеликобактерной терапии (3.0); варианты			
3.1		<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) • левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней. 	
3.2	Либо	<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки), • висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней 	
3.3	Либо	<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), • метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) • висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней 	
3.4	Либо	<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) • кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), • висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней 	
3.5	Либо	<ul style="list-style-type: none"> • один из ИПП в стандартной дозировке, • амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), • кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) • метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней 	
При подтвержденной неэффективности третьей линии отказаться от дальнейших попыток проведения эрадикационной антихеликобактерной терапии и осуществлять диспансерное наблюдение больного			

Условия достижения эффективности антихеликобактерной терапии:

- с помощью двух или трех методов диагностики подтвердить наличие инфекции;
- обязательность исполнения больным 14-дневного режима приема назначенных лекарственных препаратов по избранной трех- или четырехдневной схеме;
- целесообразность выбора врачом ингибитора протонной помпы определяется клинической ситуацией;
- для достижения большей эффективности избранного любого варианта антихеликобактерной терапии осуществляется синхронное курсовое лечение:
- удвоение дозы ингибитора протонной помпы (при отсутствии противопоказаний),
- ребамипид 300 мг в сутки на 60 дней,
- метабактериотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 (Хелинорм) по 1 капс. 2 раза в сутки на 28 дней,
- либо пробиотик *Saccharomyces boulardii* (Энтерол) по 1 капс. 2 раза в сутки на 28–30 дней;
- контроль достижения эффективности антихеликобактерной терапии осуществляется через 30–45 дней после завершения 14-дневного курсового лечения употребленными ранее методами первичной диагностики инфекции;
- разработка и обеспечение санитарно-гигиенических мер для предотвращения передачи инфекции по горизонтали, в семье и реинфицирования;
- в силу небольшого персонального и национального опыта решение об использовании в антихеликобактерных эрадикационных схемах калий-конкурентных блокаторов протонной помпы выносится врачебной комиссией.

Рекомендуемые линии и варианты эффективной антихеликобактерной терапии

Первая линия антихеликобактерной терапии; варианты

1.0–1 – Стандартный, наиболее распространенный —

Один из ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней – первый вариант первой линии

Для достижения эффективности эрадикации *H. pylori* рекомендуются меры по повышению успешности терапии:

- удвоение дозы ИПП,
- добавление к схеме эрадикации,
- препараты висмута трикалия дицитрата;
- ребамипид в дозе 300 мг в день на 60 дней,
- пробиотики для повышения комплаентности и переносимости антихеликобактерной терапии.

Указанные меры применимы для любой линии терапии, а комбинирование мер увеличивает успешность эрадикации *H. pylori* [11].

Использование высоких доз ИПП (двойная доза два раза в сутки) повышает эффективность антихеликобактерной терапии. В настоящее время указания на использование двойных доз ИПП в схемах эрадикации в инструкциях по применению лекарственных препаратов отсутствуют. Для успешной эрадикации целесообразно применять ИПП, которые в меньшей степени зависят от фенотипического статуса пациента по метаболизирующей активности CYP2C19 и сильнее ингибируют синтез соляной кислоты, такие как рабепразол и эзомепразол.

В настоящее время начинают находить все более широкое применение идущие на смену ИПП ингибиторы калий-конкурентной протонной помпы, обратимые конкуренты антагонисты H⁺/K⁺-АТФазы, обладающие более мощным, быстродействующим и продолжительным кислотоингибирующим эффектом.

Вонопрозан, самый изученный препарат данной группы, зарегистрированный в РФ. В схемах эрадикации онопрозан рекомендуется по 20 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи.

Метаанализы подтвердили преимущества онопрозана по сравнению с ИПП при эрадикации *H. pylori* первой, второй и третьей линии. Суммарный показатель эрадикации *H. pylori* при лечении первой линии составил 91,9% в группе, принимавшей онопрозан, и 79,9% в группе, принимавшей ИПП (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,04–1,22) [137]. Это объясняется тем, что онопрозан может поддерживать pH желудка в пределах нейтральных значений дольше, чем ИПП.

В РФ в схемах эрадикации широко используется висмута трикалия дицитрат.

Висмута трикалия дицитрат взаимодействует с соляной кислотой с образованием оксихлорида висмута, который действует бактерицидно на *H. pylori*. При этом висмут образует комплексы в бактериальной стенке и периплазматическом пространстве *H. pylori*, ингибирует ферменты *H. pylori* (уреазу, фумаразу, алкогольдегидрогеназу и фосфолипазу), ингибирует синтез аденозинтрифосфата *H. pylori* и препятствует адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка [138].

Висмута трикалия дицитрат имеет синергетический эффект с антибиотиками, и преодолевает резистентность *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину. По данным европейского регистра ведения инфекции *Helicobacter pylori*, добавление к стандартной тройной эрадикационной терапии препарата висмута увеличивает эффективность эрадикации *H. pylori* до 93% [139]. Кроме того, висмута трикалия дицитрат снижает частоту развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Добавление гастропротектора ребамипида к антихеликобактерным схемам значительно повышает эффективность эрадикации *H. pylori*.

Первая отечественная работа по применению ребамипида в составе комплексной антихеликобактерной терапии показала его эффективность [140], что обусловлено, в том числе, и его цитопротективными свойствами [141].

Метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что добавление ребамипида к схемам эрадикации в 1,75 раз повышает эффективность лечения (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,312–2,343, $p < 0,001$) [142]. Полученные данные практически сопоставимы с результатами раннего метаанализа, в которых анализировались исследования из азиатских стран (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,194–2,527, $p = 0,0049$) [143].

Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии отмечается на фоне пребиотической или пробиотической терапии.

Saccharomyces boulardii в стандартной дозе в течение 14 дней, или *Lactobacillus reuteri* DSM 17648, или *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, или *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG в течение 14–28 дней.

Отмечен эффект пробиотиков, содержащих комбинацию ди-, олиго- и полисахаридов (фруктоолигосахариды, гуммиарабик, лактитол), в стандартных дозах в течение одного месяца.

Ряд метаанализов РКИ показал эффективность определенных штаммов пробиотиков в повышении эффективности, переносимости терапии, и комплайенса больного.

1.0–2 При аллергии к препаратам пенициллинового ряда, а также в регионах, где резистентность *H. pylori* к кларитромицину более 15% -второй вариант в первой линии (Квадротерапия с висмутом: один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол

(500 мг 3 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

1.0–3 Для регионов с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину более 15% или выявлена неэффективность стандартной тройной терапии – третий вариант первой линии.

Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) в сочетании с метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.

1.0–4 Для регионов с доказанной высокой эффективностью стандартной тройной терапии – четвертый вариант первой линии

Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней.

1.0–5 Только при невозможности проведения полноценной антихеликобактерная терапия – полвалентная аллергия к антибиотикам, сопутствующая патология гепатобилиарной системы или категорический отказ пациента от приема антибиотиков – пятый вариант первой линии.

Врач может использовать персонально подобранные комбинации препаратов, обладающие антихеликобактерным действием, но имеющие низкую эффективность эрадикации *H. pylori* или недостаточный уровень доказанности:

А. Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки (или 240 мг 2 раза в сутки) за 30–40 минут до приема пищи и на ночь в течение 28 дней.

Б. Один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с 30% водным раствором прополиса (100 мл два раза в сутки натошак) в течение 14 дней. Успешное уничтожение хеликобактерной инфекции при применении комбинации омепразола 20 мг 2 р/сут и 30% водного раствора прополиса 100 мл 2 р/сут в течение 14 дней было отмечено у 40,9% пациентов [144].

В. *Lactobacillus reuteri* (Lr) DSM17648 (Хелинорм®) 200 мг 2 раза в сутки в течение

28 дней. В простом слепом плацебо-контролируемом исследовании у 62,5% инфицированных

H. pylori после 28-дневного приема инактивированных Lr DSM17648 наблюдалась тенденция к снижению среднего значения ¹³C в выдыхаемом воздухе на 22,5% по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста [145]. Установлено, что чем больше было количество *H. pylori* в желудке по результатам

¹³C-уреазного дыхательного теста, тем более ярко выраженным наблюдался эффект снижения уровня колонизации патогеном при приеме инактивированных *Lactobacillus reuteri* DSM17648 в монотерапии [146].

После завершения курса тройной эрадикационной терапии в группе, принимавшей инактивированные *Lactobacillus reuteri* DSM17648, α-разнообразии значительно возросло, в то время как при контрольном исследовании в группе плацебо отмечено его значительное снижение. [147].

β-разнообразии кишечной микробиоты в группе Lr DSM17648 значительно изменилось на второй неделе, но было восстановлено до исходного уровня к восьмой неделе.

Изменения α- и β-разнообразия показали способность *Lactobacillus reuteri* DSM17648 противодействовать микробному дисбиозу, вызванному тройной эрадикационной терапией.

Эффективность инактивированных *Lactobacillus reuteri* DSM17648 в составе метабиотика Хелинорм® подтверждена также отечественными исследованиями [148, 149, 150].

Г. Эзомепразол (20 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с нифурателом (400 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней. По данным одного РКИ тройная терапия с нифурателом показала высокую эффективность эрадикации *H. pylori* (90,6%, по данным РР-анализа) [151].

Д. Лансопразол (30 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) в сочетании с нифуроксазидом (200 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней. Частота эрадикации *H. pylori* при использовании схемы с нифуроксазидом в течение 10–14 дней по данным немногочисленных исследований варьировала от 80% до 93% [152].

Вторая линия антихеликобактерной терапии; варианты

Проводится при подтвержденной неэффективности первой линии эрадикационной терапии *H. Pylori*, *i* но не ранее чем через 4 недели после завершения лечения.

2.0–1 При неэффективности стандартной тройной терапии, а также после неудачной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом или сочетанной терапии квадротерапия с висмутом – первый вариант второй линии

Один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

2.0–2 один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)

и левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней. – второй вариант второй линии.

2.0–3. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней. – третий вариант второй линии.

Учитывая относительно высокий уровень устойчивости *H. pylori* к левофлоксацину при выборе эмпирической терапии второй линии, предпочтение следует отдавать в пользу квадротерапии с висмутом.

Третья линия антихеликобактерной терапии; варианты

При неэффективности эрадикационной терапии *H. pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется эмпирическая терапия третьей линии.

С учётом предшествующих схем лечения схемы эрадикации не должны повторяться.

3.0–1 при неэффективности стандартной тройной терапии первой линии и квадротерапии

с препаратом висмута второй линии). Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) и левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней. – первый вариант третьей линии

3.0–2 при неэффективности стандартной тройной терапии первой линии и квадротерапии с препаратом висмута второй линии). Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) с добавлением висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней – второй вариант третьей линии.

3.0–3 при неэффективности стандартной тройной терапии или сочетанной терапии первой линии и терапии на основе левофлоксацина второй линии. Один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат

(120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней – третий вариант третьей линии.

3.0–4 при неэффективности квадротерапии с препаратом висмута первой линии и терапии на основе левофлоксацина второй линии). Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней – четвертый вариант третьей линии

3.0–5 при неэффективности квадротерапии с препаратом висмута первой линии и терапии на основе левофлоксацина второй линии). Сочетанная терапия: один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) в сочетании с метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней – пятый вариант третьей линии.

Таблица 2. Эмпирическая терапия третьей линии

После неэффективной стандартной тройной терапии (первая линия) и квадротерапии с препаратом висмута (вторая линия)	После неэффективной стандартной тройной терапии или сочетанной терапии (первая линия) и терапии на основе левофлоксацина (вторая линия)	После неэффективной квадротерапии с препаратом висмута (первая линия) и терапии на основе левофлоксацина (вторая линия)
ИПП в стандартной дозе 2 р/сут + левофлоксацин 500 мг 2 р/сут + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут или 240 мг 2 р/сут 14 дней	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут + тетрациклин 500 мг 4 р/сут + метронидазол 500 мг 3 р/сут 14 дней	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут + кларитромицин 500 мг 2 р/сут + амоксициллин 1000 мг 2 р/сут + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут или 240 мг 2 р/сут или метронидазол 500 мг 3 р/сут 14 дней

Рисунок 8. Базисный российский алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у взрослых

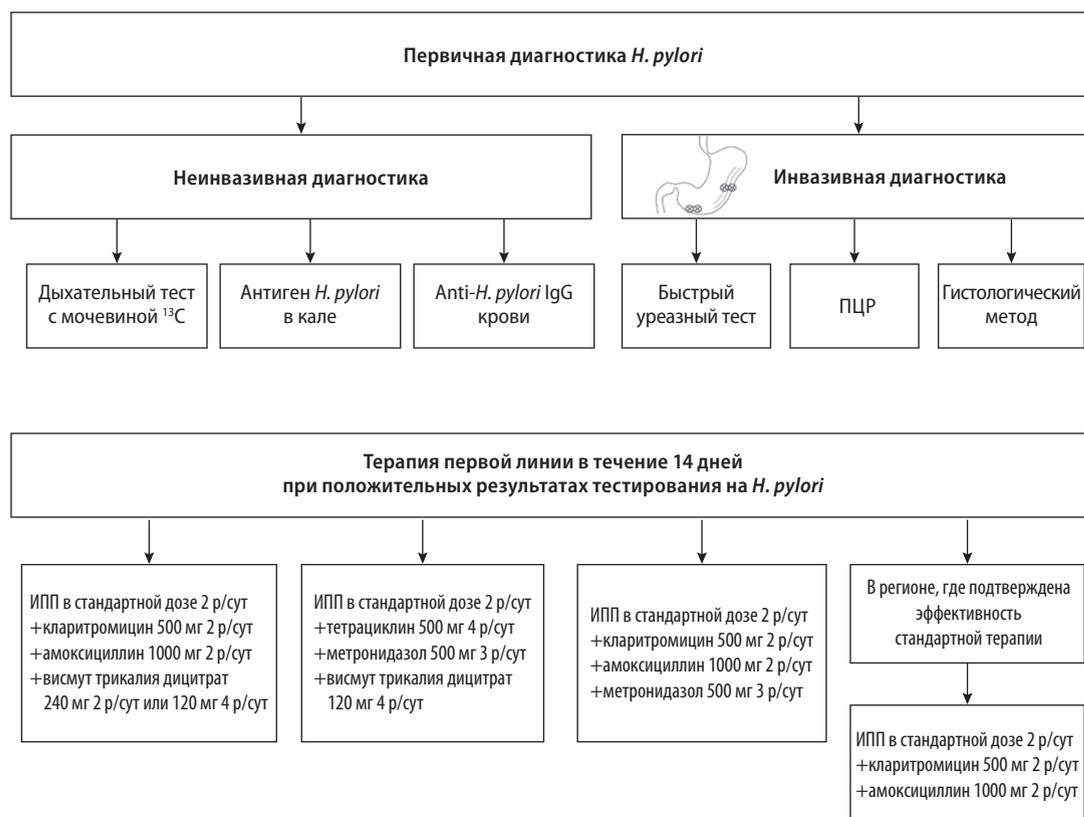
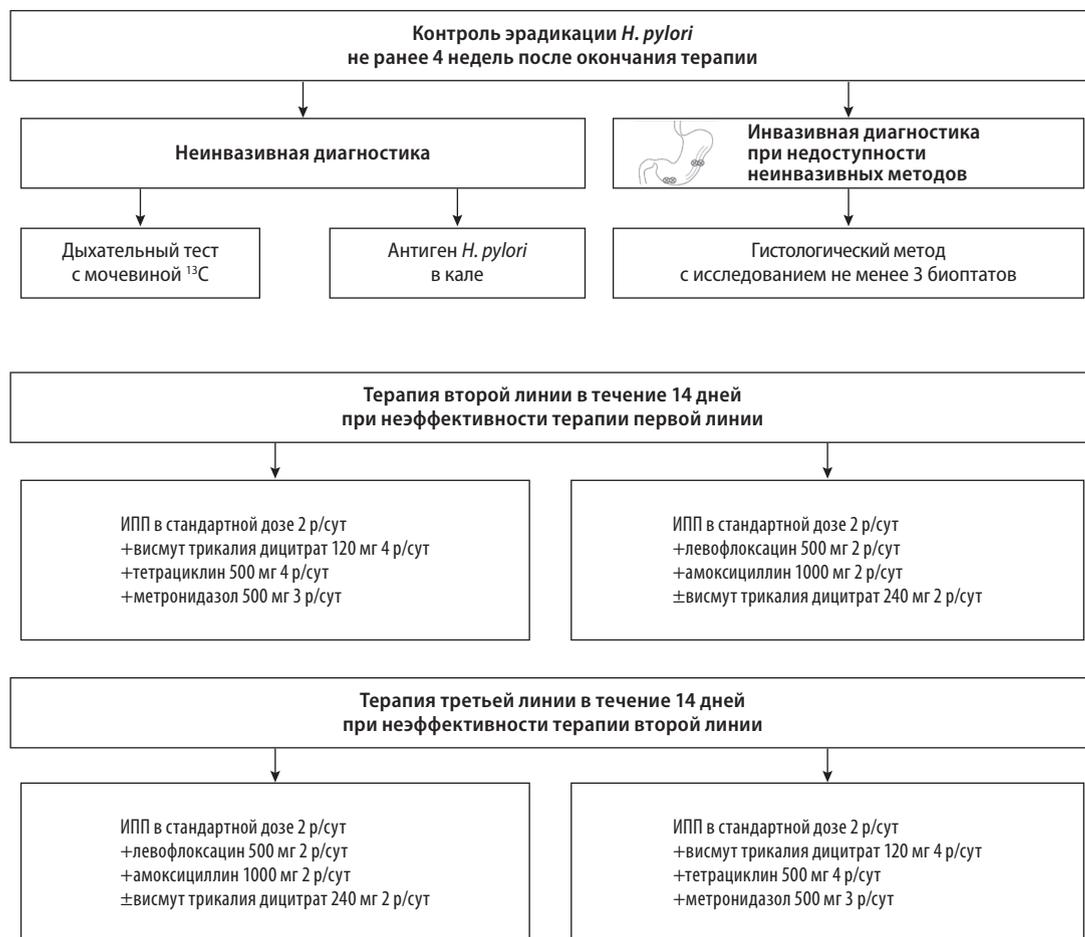


Рисунок 8. Продолжение



Выбор ингибитора протонной помпы

При выборе ингибитора протонной помпы для проведения эффективной эрадикационной терапии врач должен руководствоваться не только здравым смыслом (рекомендовать к использованию качественный препарат известного производителя), но

и учитывать возможный клинический фенотип потребителя- метаболизатора, склонность его к комплаентности, настроенность на выздоровление и санитарно-гигиеническую обстановку в семье и на производстве.

Генотип CYP2C19 – быстрые и медленные метаболизаторы ИПП

Генотип CYP2C19 влияет на результаты эрадикации *H. pylori*.

Пациенты с высокой активностью изофермента CYP2C19 (ультрабыстрые и быстрые метаболизаторы) имеют риск терапевтической неудачи применения ИПП в составе антихеликобактерной терапии и нуждаются в повышении их дозы [153, 154, 155, 156]. Как альтернативу следует рассмотреть применение ИПП с меньшей зависимостью

от метаболизма CYP2C19, такие как рабепразола [157] или эзомепразол [158, 159].

Ингибиторы протонной помпы ингибируют CYP2C9 и CYP3A4, и могут увеличивать концентрации вышеуказанных препаратов с вероятной индивидуальной клинической значимостью подобного лекарственного взаимодействия.

Ингибиторная активность в отношении этих изоферментов различается у разных ИПП.

Таблица 3. Примечание:

Ki – концентрация препарата, которой достаточно для блокады половины представленных ферментов.

Препарат ИПП	Значения констант ингибирования ИПП (Ki) для CYP2C9 и CYP3A4	
	Ki (мкМ)	
	CYP2C9	CYP3A4
Лансопразол	21	200
Рабепразол	51	51
Эзомепразол	82	47
Омепразол	16	42
Пантопразол	6	22

В таблице приведены значения констант ингибирования (K_i) ИППП [160]. Лансопразол и рабепразол обладает наименьшей способностью ингибировать

СУР3А4, в то время как эзомепразол и рабепразол в наименьшей степени способны ингибировать СУР2С9.

ИПП и клопидогрель

ИППП и клопидогрель метаболизируются по одному и тому же пути цитохрома Р450 (СУР2С19), что может приводить к снижению уровня активного клопидогреля в кровотоке и, следовательно, его активности, что в конечном итоге приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений [161, 162].

Следует избегать.. одновременного приема омепразола и эзомепразола с клопидогрелом, являющимися мощными или умеренными ингибиторами изофермента СУР2С19,

При необходимости выбора ИППП во время проведения терапии клопидогрелем, необходимо назначать ИППП с наименьшим ингибированием изофермента СУР2С19 -пантопразол или рабепразол [163].

ИПП и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

СУР2С9 – главный фермент метаболизма многих НПВП. Среди НПВП субстратами СУР2С9 являются: производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота), бутилпиразолидины (фенилбутазон), производные уксусной кислоты (ацеклофенак, диклофенак, индометацин, кеторолак, этодолак), оксикамы (лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, теноксикам), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, напроксен), «коксибы» (парекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб) [164]. Диклофенак, мелоксикам, ибупрофен, парацетамол, нимесулид, «коксибы» являются субстратами СУР3А4 [164].

в применении клопидогреля и других лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью указанной системы [165].

Появились данные о воздействии аспирина на процессы, участвующие в инициации и прогрессии рака ЖКТ, что может повышать выживаемость онкологических пациентов [166].

Таким образом, при применении НПВП и/или аспирина совместно с ИППП преимущества с точки зрения наименьшей вероятности развития клинически значимого лекарственного взаимодействия отмечены у эзомепразола и рабепразола. Рабепразол и пантопразол проявляют среди ИППП самое низкое сродство к системе цитохрома Р450 (СУР2С19), что является преимуществом при

К потенциальным биологическим механизмам действия аспирина относят: подавление циклооксигеназы [167, 168], угнетение факторов неоангиогенеза [169], уменьшение распространения метастазов путем ингибирования функции тромбоцитов [170], снижение риска тромбоэмболии [171].

Наблюдательное исследование (87967 пациентов) показали более низкую вероятность смерти от рака ЖКТ при использовании аспирина у пациентов после проведенной эрадикации *H. pylori* (ОР 0,25; 95% ДИ 0,15–0,41), при этом потенциальная польза превысила риск повышения смертности от кровотечений.

Положительный эффект аспирина усиливается при сочетании с ИППП [172].

ИПП у пожилых

Потенциальный вред терапии ИППП у пожилых связан с возможными лекарственными взаимодействиями.

Принимающие аспирин пациенты пожилого возраста с пищеводом Барретта имеют одинаково высокий риск как аденокарциномы, так и сердечно-сосудистых заболеваний, однако синхронный прием ИППП существенно и безопасно улучшает прогноз [174].

Назначение ИППП пожилым пациентам, принимающим аспирин и/или антикоагулянты, уменьшит риск желудочно-кишечного кровотечения из язвы, особенно если они принимают сопутствующие НПВП и имеют в анамнезе язвенную болезнь [173].

ИППП следует рекомендовать в течение длительного времени без снижения дозы, и это также относится к пациентам с тяжелым эзофагитом (классификация С и D по Лос-Анджелесу) [175].

Кларитромицин

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик класса макролидов. Механизм действия кларитромицина связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с большой (50 S) субъединицей бактериальной рибосомы. Имеются данные об антихеликобактерной активности кларитромицина в отношении бактериальных биопленок. Кларитромицин обладает способностью разрушать матрикс бактериальных биопленок, тем самым значительно увеличивая его проницаемость для других антибактериальных средств [176].

Прием препарата непосредственно перед приемом пищи увеличивал биодоступность препарата в среднем на 25%, поэтому кларитромицин может применяться до еды или во время еды.

Кларитромицин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 50%.

Почками выводится около 37,9% после перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг и 46% после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечником выводится около 40,2% и 29,1% соответственно.

Около 20% принятой дозы сразу окисляется в печени с образованием основного метаболита 14-гидроксикларитромицина (14-ОН кларитромицин), который обладает выраженной противомикробной активностью.

Биотрансформация катализируется ферментами цитохромного комплекса Р450. В этой связи,

одновременный прием кларитромицина противопоказан со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ломитапид, эрготамин, мидазолам, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (ловастатин, симвастатин), колхицин, тикагрелор, ранолазин.

Кроме того, противопоказаниями к применению кларитромицина являются: повышенная чувствительность к кларитромицину, макролидам и другим компонентам препарата; удлинение интервала QT в анамнезе или желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»; пациенты с электролитными нарушениями

Амоксициллин

Амоксициллин – антибактериальное бактерицидное кислотоустойчивое средство широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Антибактериальный эффект амоксициллина, как и других бета-лактамов, связан с ингибированием пенициллинсвязывающих белков – ферментов, осуществляющих последние стадии биосинтеза основного компонента клеточной стенки микроорганизмов – пептидогликана. Амоксициллин проявляет бактерицидное действие в отношении *H. pylori*, в то время как подавляющее большинство других бета-лактамов (кроме карбапенемов) являются бактериостатиками. Указанный факт объясняет нецелесообразность применения для лечения инфекции *H. pylori* других бета-лактамов антибиотиков.

При приеме внутрь амоксициллин быстро абсорбируется (93%). Прием пищи и кислая среда желудка не оказывают влияние на абсорбцию. Данный антибактериальный препарат не разрушается в кислой среде желудка. Имеет большой объем

Антибиотикорезистентность *H. pylori*

В период начала и последующего широкого использования стандартной тройной эрадикационной терапии, эффективность эрадикации *H. pylori* превышала 90%. Однако в последнее десятилетие отмечается снижение эффективности уничтожения *H. pylori* (менее 80%) при применении подобной терапии. Основной причиной неудач является рост числа устойчивых штаммов *H. pylori* к основным компонентам антихеликобактерной терапии, прежде всего к кларитромицину и метронидазолу, а также распространение штаммов *H. pylori*, обладающих одновременно двойной резистентностью к данным препаратам [45].

Среди причин возникновения приобретенной резистентности наибольшее значение имеют бесконтрольное применение антибиотиков, а также неадекватно проведенная предшествующая антихеликобактерная терапия.

Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori* варьирует в разных странах и регионах. Для выбора режимов антихеликобактерной терапии в международном консенсусе Маастрихт VI установлено пороговое значение резистентности *H. pylori* к кларитромицину 15%.

Если в популяции частота встречаемости штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину менее 15%, ожидаемая эффективность стандартной тройной терапии может превышать 80–90%. При

(гипокалиемией или гипомagneмией) в связи с риском удлинения интервала QT; тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью; холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина; порфирия; период грудного вскармливания; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены).

При приеме кларитромицина наиболее часто встречаются такие нежелательные лекарственные реакции со стороны пищеварительной системы как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, стоматит, глоссит.

распределения, высокие концентрации обнаруживаются слизистой оболочке ЖКТ. Амоксициллин частично (10–20%) метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения – 1–1,5 часа. Выводится на 50–70% почками в неизменном виде путем канальцевой экскреции (80%) и клубочковой фильтрации (20%), печенью – 10–20%. При нарушении функции почек (клиренс креатинина ≤ 15 мл/мин) период полувыведения удлиняется до 8,5 часов.

Противопоказанием к применению амоксициллина является гиперчувствительность к амоксициллину или к любому из вспомогательных веществ, другим бета-лактамам антибиотикам (другим пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, карбапенемам).

При приеме амоксициллина наиболее часто наблюдаемыми нежелательными лекарственными реакциями являются: диарея, тошнота и кожная сыпь.

устойчивости к кларитромицину более 15% эффективность стандартной тройной терапии резко снижается. Назначение подобной терапии в регионе с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (>15%) без предшествующего определения чувствительности *H. pylori* к АМП не рекомендуется, так как наличие устойчивого штамма *H. pylori* к кларитромицину существенно подрывает эффективность стандартной тройной терапии.

Если в регионе выявляются штаммы *H. pylori*, проявляющие одновременную устойчивость к кларитромицину и метронидазолу, с частотой более чем 15%, эффективность всех схем, содержащих кларитромицин и метронидазол существенно снижается. В такой ситуации терапией выбора является квадротерапия с препаратом висмута (ИПП, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин и метронидазол). Успешность терапии второй линии (ИПП, левофлоксацин, амоксициллин) также зависит от уровня устойчивости *H. pylori* к левофлоксацину.

Таким образом, локальные данные антибиотикорезистентности являются основой для выбора эмпирической терапии инфекции *H. pylori*. Кроме того, при выборе терапии следует учитывать тот факт, что для конкретного пациента предшествующий прием одного из основных назначаемых антибиотиков, прежде всего кларитромицина

и левофлоксацина, повышает вероятность формирования устойчивости к нему даже при низком общем уровне резистентности в популяции. Именно поэтому кларитромицин и левофлоксацин отнесены ВОЗ к высокоприоритетным антибиотикам, требующим контроля и мониторинга за развитием антибиотикорезистентности в силу их способности вызывать устойчивость у бактериальных патогенов [177].

Проведенные исследования в отдельных регионах демонстрируют межрегиональные и динамические различия чувствительности *H. pylori* к АМП. Анализ 16 исследований, опубликованный в 2020 г. (1227 образцов) показал, что обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в РФ составил 11,85% (95% ДИ: 7,315–17,302; $I^2 = 86,19\%$). В Москве и Московской области обобщенный уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину был равен 10,87% (95% ДИ: 7,280–15,439; $I^2 = 50,57\%$), в Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ:

9,525–38,470; $I^2 = 84,75\%$), в Смоленске – 5,74% (95% ДИ: 3,511–8,789; $I^2 = 0,00\%$), в Казани – 10,0% (95% ДИ 5,023–17,355; $I^2 = 45,22\%$) [178].

Метаанализ 11 исследований (808 изолятов), систематизировавший данные о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России с 2011 по 2020 гг., показал, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), левофлоксацину – 20% (95% ДИ 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ 1,136–4,345). Полученные данные свидетельствовали о низкой резистентности *H. pylori* к кларитромицину, что позволяло рассматривать стандартную тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии первой линии [179].

Механизмы антибиотикорезистентности *H. pylori*

В настоящее время описана приобретенная резистентность *H. pylori* фактически ко всем препаратам, применяемым для эрадикации: макролидам, нитроимидазолам, амоксициллину, тетрациклину, фторхинолонам, рифамицинам и фуразолидону. Наиболее изучены механизмы возникновения резистентности *H. pylori* к кларитромицину и фторхинолонам. В настоящее время устанавливается клиническое значение выявляемых новых мутаций, ответственных за резистентность *H. pylori* к АМП.

Механизм действия кларитромицина связан с ингибированием синтеза белка на рибосомах путем соединения препарата с пептидилтрансферазой в V домене 23S рРНК *H. pylori*. Установлено, что развитие резистентности *H. pylori* к кларитромицину преимущественно связано с точечными хромосомными мутациями в двух позициях 2146 и 2147 (ранее A2142G, A2143G), что приводит к изменению конфигурации рибосом и снижению аффинности микроорганизма с антибиотиком [180, 181].

Кроме того, в формировании резистентности *H. pylori* к кларитромицину играют роль экспрессия эффлюкс-помп, обеспечивающих выброс антибиотика из бактериальной клетки, а также механизм метилирования 23S рРНК, сопровождающийся конформационными изменениями рибосом и снижением сродства кларитромицина с микроорганизмом [182, 183].

Механизмы резистентности *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол, тинидазол) мало изучены. Препараты должны проникнуть в клетку, где под действием редуктаз перейти в активную форму. Внутри клетки NO_2 группа в составе нитроимидазолов восстанавливается до активного гидроксиламинового производного, оказывающего повреждающее действие на ДНК микроорганизма, что сопровождается его гибелью. В основе генетических механизмов резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам лежат мутации в гене *rdxA*, кодирующего кислород-нечувствительную нитроредуктазу, а также в гене *frxA*, кодирующего флавиноксидоредуктазу. Оба фермента участвуют в восстановлении пролекарства до активных форм

метронидазола и тинидазола [184]. Кроме того, эффлюкс-помпа TolC играет роль в развитии резистентности *H. pylori* к метронидазолу [185].

Механизм действия амоксициллина заключается в нарушении синтеза пептидогликана бактериальной клетки *H. pylori* за счет блокирования пенициллинсвязывающих белков. Амоксициллин в отличие от других пенициллинов сохраняет стабильность в кислых условиях среды и успешно секретируется в желудочную слизь в больших концентрациях. Основной причиной развития резистентности *H. pylori* к амоксициллину являются мутации в гене *PBP1A*, кодирующем пенициллинсвязывающий белок, ответственный за катализацию финальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерии. В результате мутации снижается аффинность амоксициллина к *H. pylori*. Кроме того, в формировании устойчивости *H. pylori* к амоксициллину описывают механизмы, снижающие проницаемость мембраны микроорганизма. Нарушение функции белков наружной мембраны *H. pylori* кодируются генами *hopB*, *hopC* [186].

Основной причиной развития устойчивости *H. pylori* к тетрациклину являются мутации в генах, кодирующих 16S рРНК. При этом наиболее частой мутацией считается замена нуклеотидного переплета AGA926–928→TTC, приводящая к снижению аффинности тетрациклина к рибосоме *H. pylori*. К другому механизму резистентности *H. pylori* к тетрациклину относят активность белка Tet(O), являющегося антагонистом антибиотика, препятствующего его связи с рибосомой и нарушающего синтез белка [187, 188].

Фторхинолоны являются бактерицидными антибиотиками, которые реализуют своё действие через ингибирование бактериальной ДНК-гиразы. Этот белок является тетрамером и состоит из двух субъединиц А и двух субъединиц В, которые кодируются генами *gyrA* и *gyrB* соответственно. Основная функция ДНК-гиразы – образование отрицательных супервитков при репликации ДНК микроорганизма. Резистентность *H. pylori*

к фторхинолонам связана с изменением нуклеотидных последовательностей в гене *gyrA* в позициях 87, 88, 91 и 97 [189].

Данных о частоте встречаемости нитрофурано-резистентных штаммов *H. pylori* мало. Считается, что устойчивость *H. pylori* к нитрофуранам может быть опосредована мутациями в генах *porD* и *oorD*, кодирующих δ -субъединицы пируват-флаводоксин-оксидоредуктазы и 2-оксоглутарат-редуктазы соответственно [190].

Российские специалисты по анти-*H. Pylori*-терапии не включают в свои рекомендации вопросы целесообразности использования

Висмута трикалия дицитрат

Препараты висмута активно используются в схемах эрадикации. В настоящее время в РФ с этой целью используется только висмута трикалия дицитрат (ВТД).

Точный механизм действия ВТД против *H. pylori* изучается. Установлено, что ВТД взаимодействует с соляной кислотой с образованием оксихлорида висмута, который действует бактерицидно на *H. pylori* [138]. При этом ВТД образует комплексы в бактериальной стенке и периплазматическом пространстве *H. pylori*, ингибирует ферменты *H. pylori* (уреазу, фумаразу, алкогольдегидрогеназу и фосфолипазу), ингибирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ) *H. pylori* и препятствует адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка [192]. Комплексы ВТД накапливаются внутри и на поверхности *H. pylori*, что приводит к отслоению и структурной деградации бактериальной стенки, а также к вакуолизации *H. pylori* [193].

Доказано, что ВТД ингибирует уреазу *H. pylori*, тем самым, не позволяя бактерии выживать в кислой среде желудка [194]. Кроме того, висмут взаимодействует с тиоловыми группами алкогольдегидрогеназы *H. pylori*, блокируя фермент, вследствие чего предотвращается повреждение слизистой оболочки [195]. Было выяснено, что у людей, инфицированных *H. pylori*, снижается гидрофобность слизи слизистой оболочки желудка, возможно за счет действия фосфолипазы (A1, A2 и C). ВТД способен ингибировать активность фосфолипазы (A2 и C). Висмут ингибирует также фумаразу *H. pylori*, что приводит к нарушению в цикле Кребса и снижению синтеза АТФ для жизнедеятельности *H. pylori* [138]. При этом препараты ВТД проявляют бактерицидное действие в равной

Биотики

Пробиотики (ПБ) полезны в качестве адъювантов к эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, но международный опыт их использования неравнозначен.

С помощью проспективного, многоцентрового, неинтервенционного методов был протестирован регистр клинической практики европейских гастроэнтерологов: (Hp-EuReg) и выявлены факторы, связанные с назначением европейскими гастроэнтерологами различных схем и групп пробиотиков. .

Обработаны данные с 2013 по 2022 год, которые оказались весьма неравнозначными. Всего было

специфических антитуберкулезных препаратов в национальных схемах широкого применения. Видимо, к таким методам лечения следует прибегать у больных с сочетанием двух инфекций – хеликобактериоза и туберкулеза.

Рифабутин и производные рифамицина являются бактерицидными антибиотиками, которые связываются с β -субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы, нарушая процессы транскрипции и синтеза РНК *H. pylori*. β -субъединица кодируется геном *rpoB*. Развитие устойчивости *H. pylori* к рифабутину связано с мутациями в гене *rpoB* в позициях 149, 524–545 и 586 [191].

степени независимо от уровня супрессии соляной кислоты в желудке [196].

Кроме этого, ВТД усиливают антимикробное действие кларитромицина, позволяя достичь успешной эрадикации в регионах с высокой резистентностью к данному препарату [197]. Известно, что соли висмута высокоэффективны в лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки за счет своего цитопротективного действия. Соединения висмута препятствуют повреждающему действию на слизистую оболочку желудка алкоголя, нестероидных противовоспалительных средств. Цитопротекция достигается путем увеличения уровня простагландинов и эпидермального фактора роста в слизистой оболочке желудка, а также усилением секреции слизи и бикарбонатов. Соединения висмута покрывают язвенный дефект слизистой оболочки, создавая защитный барьер для диффузии соляной кислоты [138].

При добавлении препаратов висмута к схемам эрадикации *H. pylori* повышается их эффективность. По данным европейского регистра ведения инфекции *Helicobacter pylori*, добавление к стандартной тройной эрадикационной терапии ВТД увеличивает эффективность терапии до 93%. При этом успех эрадикации зависит от комплаенса пациента (ОШ=13,0; 95% ДИ: 5,3–32), удвоенной дозы (эквивалент 40 мг омепразола) ИПП (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,8–12) и 14-дневной продолжительности лечения (ОШ=2,0; 95% ДИ, 1,3–3,2). У 30% (95% ДИ: 28–31) пациентов при такой схеме лечения возникают нежелательные лекарственные реакции [139]. Самые частые нежелательные лекарственные реакции – это дисгевзия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе.

проанализировано 36 699 пациентов, 8 233 (22%) из них получали пробиотики.

Европейские врачи приенили самые разнообразные «формулы» пробиотиков, включая 9 родов и 32 вида, наиболее частыми из которых являются *Saccharomyces boulardii* (2,315), *Lactobacillus rhamnosus* (1,897), *Bifidobacterium breve* (1,765), *Lactobacillus reuteri* (1,732) и *Lactobacillus acidophilus* (1,447).

Частота использования пробиотиков варьировала между различными режимами эрадикации, будучи монотерапия более частой в последовательной

(74%), за которой следуют гибридная (38%) и двойная (33%).

Процент использования пробиотиков в каждой стране варьировал от 95% в Сербии до 0,2% в Словении [198].

Из приведенных данных становится ясным, что вопросы назначения биотической терапии в антихеликобактерных схемах требуют унификации.

Пробиотики оказывают положительное влияние на эрадикацию *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков.

Биотики сами по себе не обладают выраженным антихеликобактерным действием, но должны использоваться в качестве дополнительной терапии как для потенцирования антихеликобактерного эффекта, так и для устранения и профилактики нежелательных последствий антихеликобактерной терапии, дисбиозов и диспепсии.

Еще в 2017 г. в «VI Московских соглашениях...» мы указывали: «Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне пребиотической или пробиотической терапии.

Ряд метаанализов РКИ показал эффективность определенных штаммов пробиотиков в повышении эффективности, переносимости терапии, и комплайенса больного: *Saccharomyces boulardii* в стандартной дозе в течение 14 дней, или *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648, или *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и/или *Bifidobacterium spp.*, и *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12 в течение одного месяца.

Отмечен эффект пребиотиков, содержащих комбинацию ди-, олиго- и полисахаридов (фруктоолиго-ахариды, гуммиарабик, лактитол), в стандартных дозах в течение одного месяца» [1].

Консенсус «Маастрихт VI» фактически повторил известный факт, что только некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией.

Кроме того, некоторые штаммы пробиотиков ингибируют *H. pylori* несколькими путями, включая выработку антимикробных веществ или конкуренцию с *H. pylori* за колонизацию и выживание.

Различные метаанализы РКИ оценивали эффективность пробиотиков в повышении эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, демонстрируя в целом положительные результаты, но преимущества показаны только для определенных штаммов *Lactobacillus*, *B. bifidum* и *S. boulardii*.

Ниже приводится перечисление пробиотических штаммов различных микроорганизмов, рекомендуемых ВГО в 2023 г. к применению при лечении хеликобактериоза (табл. 4) [199–206].

В связи с нарастанием устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и наличия побочных эффектов стандартной терапии предлагается использование пробиотиков в качестве дополнения к стандартным схемам лечения или в качестве монотерапии [207, 208].

Пробиотики оказывают деструктивное действие на биопленку, образованную *H. pylori*, а ее разрушение может повысить эффективность антибактериальной терапии.

Наиболее рациональной является схема назначения пробиотиков перед и во время эрадикации *H. pylori* на протяжении не менее 2 недель. [209].

Можно считать, что пробиотические комплексы могут увеличить скорость эрадикации инфекции *H. pylori* и уменьшить побочные эффекты антибиотиков [210], в том числе и за счет профилактики и устранения дисбиотических кишечных расстройств [211].

Практическому врачу ввиду недостатка времени не всегда легко разобраться в перечне рекомендуемых к применению при хеликобактериозе пробиотических штаммов и соответствию их торговым наименованиям, поэтому мы настоятельно рекомендуем при выборе пробиотика в качестве дополнения к проводимой антихеликобактерной терапии сверить наличие именно данного штамма в перечне указанных в торговом наименовании пробиотического комплекса.

Использование пробиотиков *L. Reuteri* DSM 17648 при эрадикации *H. pylori* снижает побочные эффекты, связанные с лечением [212]

L. reuteri DSM 17648 представляет собой пробиотический штамм, который связывается с *H. pylori* в желудке и образует сополимер. *L. reuteri* DSM 17648 безопасен и эффективен для снижения нагрузки *H. pylori* на слизистую желудка.

Пробиотики напрямую конкурируют с *H. pylori* и способствуют восстановлению кишечной микробной среды, более эффективны при лечении симптомов диспепсии или раздраженной кишки, связанных как с самим хеликобактериозом, так и с антихеликобактерной терапией.

Растущий уровень устойчивости к антибиотикам и снижение приверженности пациентов к стандартному лечению лучше объясняют необходимость альтернативных методов лечения.

Дополнительное введение пробиотиков при эрадикационной терапии *H. pylori* ассоциируется с более высокой частотой эрадикации *H. pylori*, уменьшением диареи, меньшим количеством распространенных побочных эффектов и большей комплаентностью.

Антагонистическая активность пробиотиков является специфической для *H. pylori*, поэтому использование их отдельно или в сочетании с лекарственными или нелекарственными методами лечения хеликобактериоза можно считать рациональным [213].

Плацебо-контролируемое исследование эффективности четырехкомпонентной эрадикационной терапии с применением *Saccharomyces boulardii* либо *Lactobacillus reuteri* показало равнозначность пробиотической терапии.

156 пациентов течение 2 недель получали обычную четырехкомпонентную терапию. Все они случайным методом были распределены на 3 группы по 52 пациента, получавших ежедневно дополнительно либо *L. reuteri* (группа P), либо *Saccharomyces boulardii* (группа S), тогда как 52 пациента контрольной группы (группа C) получали плацебо.

В конце периода лечения все испытуемые продолжали принимать только ингибитор протонной помпы (ИПП) в течение 14 дней, последующий

Таблица 4.
Применение биотиков – пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в качестве дополнительной терапии при эрадикации *H. pylori* у взрослых
Примечание:
* уровни доказательности Оксфордского Центра Медицины

Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*	Ссылки	Комментарии
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6×10 ⁹ КОЕ 2 p/сут	2	[1]	Повышение уровня эрадикации и комплайнса
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B b ₁₂ , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ КОЕ 2 p/сут	2	[2]	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 и <i>L. reuteri</i> ATCC 6475	1×10 ⁸ КОЕ каждого штамма 2 p/сут	2	[1]	
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	1×10 ⁹ КОЕ или 250 мг 2 p/сут	2	[1,3]	Уменьшение побочных эффектов терапии и повышение комплайнса
<i>Bacillus clausii</i> (штаммы <i>Enterogermina</i>)	2×10 ⁹ спор 3 p/сут	2	[4,5]	
Кефир	250 мл 2 p/сут	3	[6]	
<i>Lactobacillus plantarum</i> (UBLP 40), <i>L. acidophilus</i> (LA5), <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12, <i>S. boulardii</i> (Unique-28)	В одной капсуле: <i>L. plantarum</i> (0,5×10 ⁹ КОЕ), <i>L. acidophilus</i> LA-5 (1,75×10 ⁹ КОЕ), <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 (1,75×10 ⁹ КОЕ), <i>S. boulardii</i> (1,5×10 ⁹ КОЕ) 2 p/сут 15 дней	3	[7]	Повышение уровня эрадикации и уменьшение побочных эффектов терапии

«чистый» безлекарственный период составил дополнительно еще 2 недели.

Во время наблюдения желудочно-кишечные симптомы оценивались по шкале опросника диспепсии Глазго (GDQ), а нежелательные явления оценивались через 7, 14, 21 и 28 дней.

Эрадикация была достигнута у 94,2% больных группы S, у 92,3% больных группы P и у 86,5% больных контрольной группы. Вероятность развития

тошноты (ОШ=2,74), диареи (ОШ=3,01), головной боли (ОШ=10,51), боли в животе (ОШ=3,21) и тревоги (ОШ=3,58) были значительными ниже, чем в контрольной группе.

Применение пробиотических добавок, содержащих *Saccharomyces boulardii* либо *Lactobacillus reuteri* (штамм DSMZ 17648), улучшило скорость эрадикации инфекции *H. pylori*, и не найдено статистически идентично. [214].

Постэрадикационный дисбиоз

Основной причиной постэрадикационной дисбиоза является как рациональное, так и иррациональное применение антибиотиков.

С последним мы столкнулись в период массивованного амбулаторного, нередко хаотичного, использования антибиотиков в время первой волны ковидной инфекции.

Антибиотики, хотя и эффективны для целевой эрадикационной НР-терапии, могут вызывать значительные изменения в составе нормальной микробиоты кишечника, что может привести к уменьшению разнообразия полезных бактерий и увеличению количества патобионтов [215].

Постэрадикационный дисбиоз может привести к значительным изменениям в составе микробиоты желудка. Так, после эрадикации *H. pylori* наблюдается увеличение относительной численности патогенных бактерий, таких как *Clostridium* и *Fusobacterium* что может способствовать развитию гастрита и даже рака желудка [216].

Дисбиоз может также играть роль в развитии других заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, ожирение и метаболические нарушения [217].

Существует несколько стратегий для управления дисбиозом – применение пробиотиков и пребиотиков, бактериофагов, фекальная трансплантация и деконтаминация от патобионтов.

Такие пробиотики, как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, могут способствовать восстановлению нормальной микробиоты после антибиотикотерапии, помогая восстановить баланс, подавляя рост

патогенных микроорганизмов истимулируя рост полезных бактерий [218].

Деконтаминационная терапия рифаксимином для восстановления зубиоза резистоме кишечника, невсасываемым антибиотиком из группы рифамицинов (см. Рекомендации Маастрихт VI, раздел по использованию в составе эрадикационно антиНр-терапии близких по структуре к рифамицинов, близких по структуре к рифамиксину), который широко используется для лечения диареи путешественников и печёночной энцефалопатии.

Рифаксимин, будучи не всасываемым антибиотиком, оказывает свое действие непосредственно в просвете кишечника, его применение незначительно влияет на разнообразие микробиоты, сохраняя её стабильность, не вызывая значительных изменений в количестве генов устойчивости к антибиотикам в микробиоме кишечника [219].

В отличие от других антибиотиков, таких как ванкомицин или ципрофлоксацин, которые значительно снижают количество видов бактерий в кишечной микробиоте, рифаксимин поддерживает её разнообразие [220].

Рифаксимин к тому же обладает некоторой антихеликобактерной активностью, что показано *in vitro*, когда рифаксимин проявлял активность против *H. pylori*, включая штаммы, устойчивые к кларитромицину [221, 222].

Вместе с тем следует констатировать, что активность рифаксимины в качестве монотерапии остаётся ограниченной, с уровнем эрадикации около

30%, а включение рифаксимин в комбинированную схему либо с кларитромицином либо с амоксициллином, достигает эрадикации в пределах 60–70%, что всё ещё ниже стандартов Маастрихтского консенсуса [223].

Т.о. рифаксимин может являться одним из радикальных средств для коррекции постэрадикационного антихеликобактерного дисбиоза.

Предлагаемые новые методики коррекции этого состояния еще требуют серьезного изучения.

Трансплантация фекальной микробиоты может быть эффективным способом восстановления микробиоты после серьезного дисбаланса, вызванного антибиотиками [224].

Использование бактериофагов и других природных агентов для контроля роста патогенов и восстановления микробиоты изучено пока недостаточно и практически не используется [225].

Безопасность антихеликобактерной терапии

Рекомендуемые международным сообществом схемы эрадикационной терапии при правильном их применении являются не только эффективными, но и безопасными.

Хотя наблюдались преходящие изменения в микробиоте кишечника сразу после эрадикационной терапии *H. pylori*, большинство из них разрешились и вернулись к уровню до лечения через 8 недель и, конечно, к 1 году. Скорость и степень восстановления варьирует в зависимости от режимов лекарственной терапии.

Хотя распространенность устойчивости к антибиотикам *E. coli* и *K. pneumoniae* и некоторым другим была временно увеличена сразу после тройной и сопутствующей терапии, распространенность резистентности вернулась к своему значению до лечения на 8-й и 1-й неделе.

Примечательно, что не было отмечено значительного увеличения показателей устойчивости

В заключение следует отметить, что хотя преходящие изменения в микробиоте кишечника сразу после эрадикационной терапии *H. pylori* являются довольно частыми, большинство из этих изменений разрешились и вернулись к предшествующему «долечившему» уровню в сроки от 8 недель до 1 года.

Однако скорость и степень восстановления варьирует в зависимости от режимов.

Так, устойчивость к антибиотикам *E. coli* и *K. pneumoniae* к некоторым антибиотикам была временно увеличена сразу после тройной и сопутствующей терапии, то после четырехкратной терапии висмутом значительного увеличения показателей устойчивости к антибиотикам кишечной палочки не было выявлено.

Не было выявлено существенных изменений распространенности метаболического синдрома на 8 неделе и 1 год после эрадикационной терапии.

к антибиотикам *E. coli* после четырехкратной терапии висмутом. Не было выявлено существенных изменений распространенности метаболического синдрома на 8 неделе и 1 год после эрадикационной терапии. Хотя наблюдалось тривиальное увеличение индекса массы тела и массы тела, резистентность к инсулину и концентрации триглицеридов снизились, что указывает на потенциальные полезные метаболические эффекты после эрадикации *H. pylori*.

Резистентность к инсулину и концентрации триглицеридов снизились даже несмотря на увеличение индекса массы тела, что может указывать на потенциальные полезные метаболические эффекты после эрадикации *H. pylori* [226].

Эти результаты в совокупности поддерживают долгосрочную безопасность терапии эрадикации *H. pylori*. [226].

Перспективные калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы

Вонопрозан

Новый для России класс средств для подавления кислотности, которые обеспечивают более сильное и продолжительное подавление кислотности в желудке, чем ИПП. Вонопрозан и тегопрозан являются недавно разработанными препаратами P-САВ и оказывают значительное влияние на эрадикацию *H. pylori*.

Метаболизм ИПП зависит от цитохрома P450 CYP2C19, в связи с чем генетический полиморфизм CYP2C19 может влиять на их эффективность.

Показано, что генетический полиморфизм CYP2C19 не влияет на вонопрозан, следовательно, он может полностью подавлять секрецию желудочной кислоты. В настоящее время существует множество схем эрадикации *H. pylori*, в то же время приводятся различные схемы эрадикационной терапии с помощью P-САВ.

Тройной режим на основе P-САВ превосходит тройной режим на основе ИПП, вонопрозан в сочетании с амоксициллином может быть предпочтительным методом эрадикации *H. pylori* первой линии.

В составе тройной терапии прием вонопрозана рекомендуется трижды в день по 10–20 мг в течение 2 недель в качестве первого варианта [227].

У 300 пациентов случайным образом распределенных больных на тройной 14-дневной терапии вонопрозан (20 мг два раза в день), амоксициллин (750 мг три раза в день) и цитрат калия висмута (600 мг с 220 мг висмута два раза в день) против квадротерапии – эзомепразол (20 мг два раза в день), кларитромицин (500 мг два раза в день), амоксициллин (1 г два раза в день) и цитрат калия висмута (600 мг и 220 мг висмута два раза в день). показатели эрадикации составили 83,7% и 83,2% соответственно (OR=0,994; 95% ДИ 0,925–1,068).

Сделан вывод, что тройная терапия вонопрозаном, амоксициллином и висмутом позволила добиться эрадикации *H. pylori*, аналогичной таковой при стандартной четырехкомпонентной терапии [228].

Вонопрозан в сочетании с амоксициллином и висмутом может быть предпочтительным методом эрадикации *H. pylori* первой линии.

Результаты исследования показывают, что мощное кислотное ингибирование, достигаемое при приеме 20 мг вонопрозана, может уничтожить *H. pylori* при одновременном приеме амоксицилина и цитрата калия висмута. Важными факторами, связанными с успехом эрадикации, являются

чувствительность к антибиотикам, хорошая compliance и высокий внутрижелудочный pH.

По сравнению с ИПП, вонопрозан обладает более быстрым, сильным и продолжительным

кислотным ингибированием в клинических испытаниях, что потенциально объясняет увеличение частоты эрадикации *H. pylori* [228].

Тегопрозан

Тегопрозан, новый калий-конкурентный блокатор кислоты, в настоящее время гачинает все шире использоваться для лечения инфекции *Helicobacter pylori*.

При сравнении эффективности тройной и четверной терапии на основе тегопрозана в реальной практике у пациентов, получавших 14-дневную тройную терапию на основе тегопрозана (50 мг тегопрозана + 1000 мг амоксициллина + 500 мг кларитромицина два раза в сутки) или 10-дневную сопутствующую терапию на основе тегопрозана (50 мг тегопрозана + 1000 мг амоксициллина + 500 мг кларитромицина + 500 мг метронидазола два раза в сутки) частота эрадикации по результатам анализа составила 76,4% в группе тройной терапии и 85,9% в группе четверной терапии ($p < 0,001$).

Общая частота нежелательных явлений составила 29,0% в группе тройной терапии и 45,9% в группе четверной терапии ($p < 0,001$).

Уровень приверженности был схожим между двумя группами (тройная терапия против четверной: 90,0 против 92,6%, $p = 0,180$).

10-дневная четверная терапия на основе тегопрозана имела более высокую эффективность, чем 14-дневная тройная терапия на основе тегопрозана для эрадикации *H. pylori* [229].

14-дневная тройная терапия на основе тегопрозана показала более высокую частоту эрадикации

и приемлемые нежелательные явления по сравнению с 7-дневной тройной терапией на основе тегопрозана. При лечении инфекции на основе тегопрозана тройной терапией в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину может потребоваться 14-дневный режим лечения [230, 231].

Добавка висмута увеличивала скорость эрадикации *H. pylori* первой линии при 2-недельной тройной терапии на основе тегопрозана [232].

Исследовано 220 резистентных клинических изолятов *H. pylori*. Эффективность в отношении *H. pylori* определяли путем оценки минимальных ингибирующих концентраций кларитромицина, фторхинолона, метронидазола и амоксициллина в комбинации с вонопрозаном или тегопрозаном методом разведения агара.

Также было проанализировано влияние мутаций, ответственных за развитие резистентности, таких как мутации 23S рРНК, *gyrA*, *rdxA*, *frxA* и *rbp1*.

Рост *H. pylori* значительно ингибировался в среде, содержащей 1 мкг/мл кларитромицина с тегопрозаном (128 мкг/мл). Тегопрозан продемонстрировал более частое приобретение чувствительности при приеме метронидазола, чем при приеме вонопрозана (20,6% против 4,7%, $p=0,014$) [233].

Лекарственная профилактика и лечение атрофии слизистой оболочки желудка

Хронический атрофический гастрит представляет собой одну из стадий единого прогрессирующего патологического процесса: хронический активный гастрит → хронический атрофический гастрит → кишечная метаплазия, сначала полная, или тонкокишечная, а затем неполная, или толстокишечная → дисплазия (также называемая интраэпителиальной неоплазией) и, наконец, инвазивная карцинома [234]. Точкой «невозврата» в этом каскаде многие авторы считают именно атрофию слизистой оболочки желудка [235]. Одним из основных этиологических факторов хронического атрофического гастрита по праву считается *H. pylori*, признанный также международным агентством по изучению рака канцерогеном первого порядка [236]. Однако, даже при условии успешной эрадикации возбудителя у пациентов с хроническим атрофическим гастритом далеко не всегда имеет место регресс атрофии. Еще Маастрихтский консенсус III ввел термин «точка невозврата», после которой эрадикация *H. pylori* уже не дает существенного профилактического эффекта в отношении развития рака желудка [236]. Этой «точкой невозврата» считается наличие выраженной атрофии и кишечной метаплазии. В Маастрихтском консенсусе VI утверждается, что

после успешной эрадикации *H. pylori* пациенты с высокой стадией (OLGA/OLGIM III-IV) гастрита и/или обширной эндоскопической атрофией по-прежнему подвержены риску развития рака желудка [237]. Следовательно, крайне важно предпринимать все усилия для максимально раннего выявления атрофии, назначения лекарственных средств, обеспечивающих ее регресс и способствующих восстановлению функционирования и структуры слизистой оболочки желудка. Профилактика рака желудка, как первичная, так и вторичная, является крайне важным компонентом ведения пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка. В первую очередь следует ориентироваться на особенности анамнеза: указание на наличие наследственного (семейного) рака, присутствие факторов риска (нарушение питания, привычные/хронические интоксикации, ожирение, инфекция *H. pylori* и др.) для формирования рекомендации по коррекции образа жизни с целью нивелирования негативных воздействий факторов риска. Важным компонентом лечения атрофии слизистой оболочки желудка и вторичной профилактики рака желудка является применение гастропротекторов и стимуляторов репарации [132].

Ребамипид

Мета-анализ показал, что экспрессия муцина-1 (MUC1) в слизистой оболочке желудка, инфицированной *H. pylori*, ниже. Это может оказывать значительное влияние на выживание бактерии

и персистирующее хроническое воспаление слизистой оболочки [238]. Добавление ребамипида к эрадикационной терапии (стандартные дозы ИПП, кларитромицин, амоксициллин и висмут)

и пролонгация лечения ребаамипидом в течение последующих 18 дней способствуют купированию клинической симптоматики и повышают частоту восстановления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению со стандартной трехкомпонентной схемой, включающей ИПП, кларитромицин и амоксициллин

У всех пациентов, получавших дополнительную терапию ребаамипидом, через 4 недели после завершения курса антибиотиков и ИПП отсутствовали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, в то время как среди больных, получавших трех- или четырехкомпонентную терапию без ребаамипида, жалобы сохранялись. Кроме того, добавление ребаамипида к четырехкомпонентной эрадикационной терапии позволило достигнуть эффективной эрадикации 95% пациентов. Лечение стандартными трех- или четырехкомпонентными схемами терапии было эффективным в 75 и до 85% случаев соответственно, что не удовлетворяет принятым критериям эффективности эрадикационной терапии – более 90% [140].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ребаамипид повышает концентрацию простагландинов (простагландин E2 и простаглицлина) и продукцию муцина, купирует воспаление и оксидативный стресс, регулирует апоптоз и аутофагию. Плейотропные эффекты ребаамипида направлены на восстановление барьерной функции эпителия и могут быть реализованы при хроническом гастрите по разным показаниям. Ребаамипид при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность и переносимость. При атрофическом гастрите длительное лечение ребаамипидом привело к снижению степени атрофии и кишечной метаплазии. Доказана эффективность ребаамипида при эрозивном гастрите, для лечения и профилактики поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребаамипид купирует симптомы диспепсии при хроническом гастрите и при функциональной диспепсии [239].

Назначение ребаамипида при хроническом гастрите по разным показаниям обосновано с позиции доказательной медицины при эрадикационной терапии *H. pylori* и для восстановления барьерной

функции слизистой оболочки [240]. Весьма показательна обзорная статья Д.Н. Андреева и И.В. Маева, демонстрирующая эффективность ребаамипида при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и эзофагите, функциональной диспепсии, хроническом гастрите, в том числе и хеликобактерном, НПВП-обусловленных поражениях слизистой пищеварительного канала, язвенной болезни и язвенном колите [241].

Профилактика тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами и тромболитиками является главной целью у пациентов с фибрилляцией предсердий. Таким препаратом является ребаамипид, оказывающий комплексное протективное действие на ЖКТ, защищая слизистую оболочку на всех ее уровнях организации (пре-, постэпителиальном и непосредственно эпителиальном) и обеспечивая восстановление плотных контактов в эпителии пищеварительной трубки на всем ее протяжении [242].

Доказана эффективность ребаамипида для коррекции кишечной проницаемости при лечении больных COVID-19 на стационарном этапе лечения и при дальнейшем применении в процессе амбулаторной реабилитации [243].

Метаанализ показал, что добавление ребаамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,863$; $I^2=0,00\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов. Помимо этого, метаанализ включенных исследований показал, что в группах, принимавших ребаамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$). Этот эффект ребаамипида, несомненно, заслуживает особого внимания и требует дополнительного изучения, так как результат получен на границе статистической значимости при субанализе трех работ с большим перевесом в сторону снижения риска в одной из них (с самой крупной выборкой пациентов). Метаанализ продемонстрировал, что добавление ребаамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента пациентов [244].

Альфа-глутамил-триптофан

Альфа-глутамил-триптофан (Регастим Гастро) – новый гастропротектор, оказывающий репаративное, противовоспалительное и обволакивающее действие на СОЖ. Механизм действия препарата связан с высвобождением альфа-глутамил-триптофана из состава альгинатного геля в желудке и оказанием местного действия на слизистую оболочку желудка, системный кровоток достигает незначительная часть введенной дозы. Под воздействием пептидаз альфа-глутамил-триптофан расщепляется на L-глутаминовую кислоту и L-триптофан, которые используются организмом в синтезе белков и других биологически активных соединений. Препарат может быть использован в комбинации с любыми препаратами для лечения воспалительных заболеваний желудка, в том

числе с системными цитопротекторами (ребаамипид, висмута трикалия дицитрат).

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности альфа-глутамил-триптофана (Регастим Гастро) для лечения хронического атрофического гастрита установлено, что этот препарат обладает доказанным регенераторным эффектом: способствует увеличению на 26,1% количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка по данным морфометрического исследования [245], восстановлению кислотопродукции в желудке, восстановлению нормального соотношения пепсиноген I/пепсиноген II, что косвенно указывает на восстановление функциональной активности слизистой оболочки желудка, а также

Рисунок 9. Обоснование необходимости назначения первого курса Регастим Гастро* (*стадия атрофии не влияет на назначение первого курса Регастим Гастро)

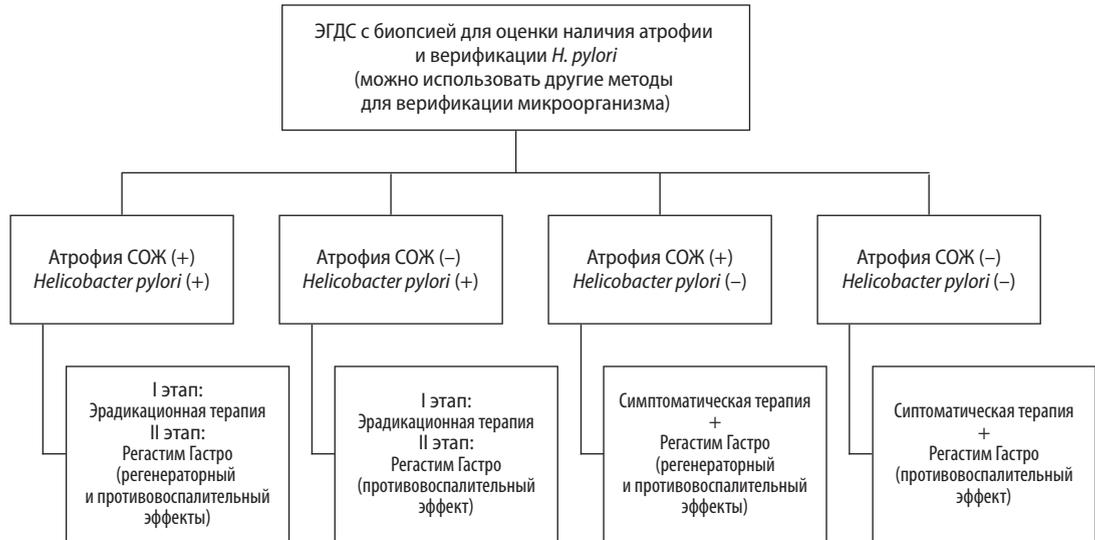
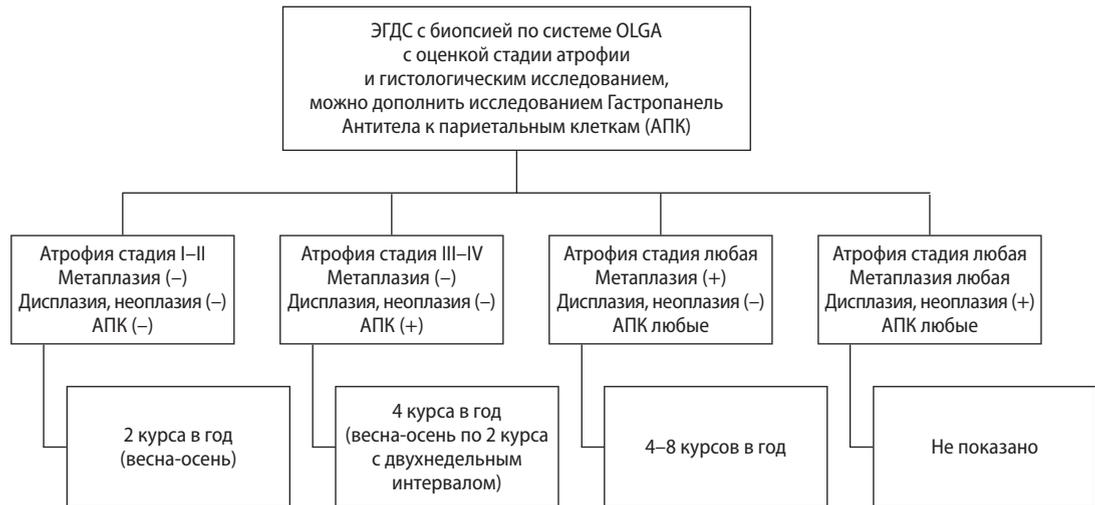


Рисунок 10. Алгоритм назначения курсового лечения Регастим Гастро



противовоспалительным эффектом по данным эндоскопии и морфометрии. По данным гистологического исследования препарат способствует снижению количества клеток воспалительной инфильтрации на 1 мм² слизистой оболочки желудка (эозинофильных гранулоцитов – в 3 раза, нейтрофильных лейкоцитов – в 4 раза, макрофагов – в 1,5 раза, лимфоцитов – на 28,2%, плазмочитов – на 29,6%) [246]. По результатам гастроскопии выявлено статистически значимое снижение выраженности отека слизистой оболочки желудка ($p=0,008$), общей совокупности признаков острого воспалительного процесса ($p=0,006$), снижение доли исходов с негативной динамикой воспалительного процесса ($p=0,038$). Также выявлены статистически значимые ($p<0,05$) корреляции между ЭГДС-показателями воспаления и количеством

нейтрофильных, эозинофильных гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов на 1 мм² [246].

Назначение Регастим Гастро в виде геля 2 раза в сутки натощак (утром за 20–30 мин до приема пищи и вечером перед сном, не ранее чем через час после приема пищи) способствует регрессу атрофии и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом, в том числе ассоциированным с *H. pylori*.

В случае *H. pylori*-ассоциированного гастрита применение альфа-глутамил-триптофана рекомендуется после проведения курса стандартной эрадикационной терапии. Курс лечения 28 дней, возможно проведение повторного курса через 2 недели (алгоритм назначения первичных и повторных курсов представлен на рис. 9, 10).

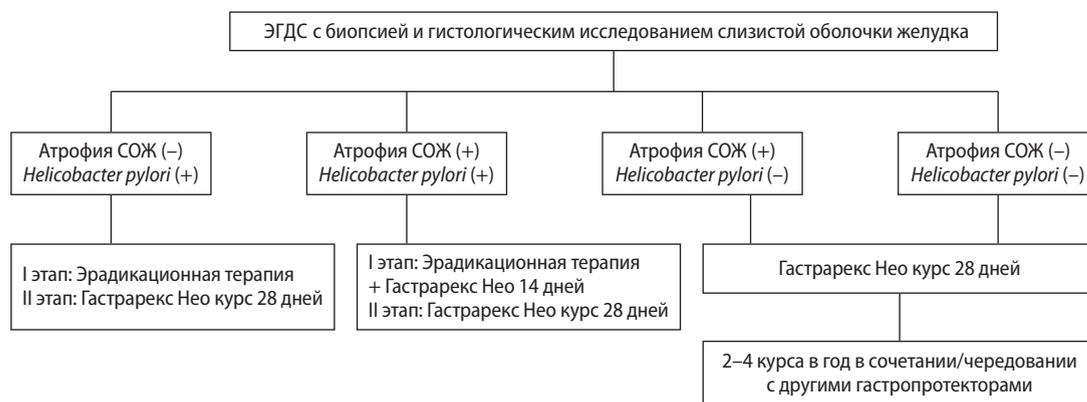
Метилметионинсульфония хлорид

Одним из гастропротекторов является S-метилметионинсульфония хлорид (S-MMSCL, витамин U) [247–250], зарегистрированный в РФ под названием Гастрарекс Нео.

S-MMSCL является активированной формой метионина, необходимого для синтеза всех белковых

соединений организма человека. Являясь донатором метильных групп необходимых для репаративных процессов в организме, S-метилметионин стимулирует заживление различных эрозивно-язвенных поражений в СОЖ. Клинические исследования S-MMSCL продемонстрировали

Рисунок 11.
Алгоритм назначения курсового лечения Гастрарекс Нео



положительные результаты при лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастритов, включая пациентов с нулевой или пониженной кислотностью [251, 252] При лечении язвенной болезни с гиперсекрецией рекомендуется сочетать прием витамина U с антисекреторными препаратами.

В механизме действия S-MMSCL определенная роль принадлежит его антигистаминной активности. Вследствие метилирования гистамина и превращения его в неактивную форму – метилгистамин, уменьшается возбуждающее действие гистамина на вегетативную нервную систему, стимулирование секреции СОЖ [253, 254]. Метилирующие способности данного вещества проявляются также в нейтрализации перекисного окисления липидов, которое развивается при активном нейтрофильном гастрите, индуцированном инфекцией *H. pylori* и сохраняется после проведения эрадикационной терапии. S-MMSCL обладает способностью к нейтрализации свободных радикалов, что делает его назначение при обострении гастрита с повышенной продукцией нейтрофилов принципиально важным наряду с другими известными гастропротекторами с антиоксидативными свойствами (препараты висмута, ребамипид).

Особое внимание заслуживают гастропротективные свойства S-MMSCL, связанные с воздействием на синтез слизи и процессы высвобождения из поверхностных клеток желудка муцинов, которые являются главными защитными факторами слизистого барьера желудка. Влияние S-MMSCL на секрецию муцина оказался аналогичным, как у таких известных стимулирующих агентов, как простагландин и цистеин. Однако механизм этого эффекта отличается от действия простагландинов и осуществляется другим путем. В работе японских авторов продемонстрировано, что при воздействии на клетки простагландинами E₂ (ПГЕ₂) отмечается повышение внутриклеточной цАМФ и уровня свободного Ca²⁺, тогда как при использовании S-MMSCL увеличения цАМФ и Ca²⁺ не наблюдалось. Эти данные позволяют сделать вывод, что увеличение секреции муцина при действии S-MMSCL осуществляется не через сигнальные пути, как под воздействием ПГЕ₂, а иным путем [252, 255]. Практическая значимость подобного механизма стимуляции образования слизи в том, что S-MMSCL эффективен в таких клинических

ситуациях, когда адаптогенные гастропротекторы, реализующие свой эффект путем стимуляции синтеза простагландинов, малоэффективны, например, при применении НПВП.

Гастрарекс Нео может применяться в лечении язвенной болезни как на этапе проведения эрадикационной терапии, так и после ее окончания с целью восстановления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [256, 257, 258]. После курса антихеликобактерной терапии, при выборе тактики дальнейшего лечения следует учитывать следующие клинические ситуации:

- при наличии язв больших размеров и сохранении болевого синдрома, целесообразно продолжить прием ИПП в сочетании с препаратами, усиливающими репаративные процессы в зоне поражения. Сочетание ИПП с препаратами висмута не целесообразно ввиду того, что уменьшаются гастропротективные свойства висмута, которые максимально реализуются в кислой среде при pH < 3 [259]. Схемой выбора в этой ситуации может быть применение ИПП с Гастрарексом Нео, заживляющие свойства которого не зависят от pH среды;
- при выявлении язв небольших размеров и отсутствии у пациента болевого синдрома следует рекомендовать препарат висмута в сочетании с Гастрарексом Нео.

Эффективность и целесообразность применения Гастрарекс Нео в лечении гастритов связана с его гастропротективными свойствами, позволяющими улучшать защитные свойства слизистого барьера и антиоксидативным эффектом, предохраняющим повреждение слизистой от разрушительного воздействия свободных радикалов, образующихся при активном воспалительном процессе в СОЖ при хроническом гастрите. Гастрарекс Нео целесообразно включать в лечение как в период курса эрадикации, так и после его окончания до перехода воспаления в неактивную стадию (до 1 месяца). Применение Гастрарекса-Нео в лечение атрофического гастрита целесообразно для снижения прогрессирования атрофии (курсами 1 месяц 3–4 раза в год) [256, 260]. Во всех рассмотренных выше ситуациях возможно сочетание препаратов, обладающих гастропротективными свойствами с различными механизмами действия.

Лечебное питание

Диетотерапия занимает ведущую роль в течении заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*. Попытки сделать акцент лечения только на фармакотерапии удлиняют период лечения, удорожают его и в конечном счете приводят к рецидиву.

Этиология, патогенез и клиническая картина заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*, определяют характер рекомендуемого питания, которое должно быть нацелено на решение следующих задач:

- коррекцию метаболических нарушений;
- формирование оптимальной пищевой и энергетической ценности рациона для обеспечения энергетических и пластических функций организма;
- купирование нутритивной недостаточности;
- устранение витаминного и микроэлементного дисбаланса (В₁₂, Са, Mg, Fe);
- поддержание эффективного иммунного ответа;
- создание среды для адекватной защитной и эффективной самоограничивающейся и саморазрешающейся воспалительной реакции без дополнительного повреждения клеток и тканей;
- пополнение рациона элементами, которые обеспечивают детоксикацию, облегчают организму работу с катаболитами и/или побочными продуктами, возникающими вследствие как токсичного воздействия *H. pylori*, так и самого иммунного ответа, повреждения или нарушения функции органов и тканей, а также в результате применения лекарственных средств во время лечения заболевания;
- обеспечение быстрой и как можно более полной регенерации тканей без поддержания жизнеспособности патогена и ускользания его от иммунного надзора в организме хозяина;
- восстановление микробиома;
- повышение антиоксидантной защиты;
- использование продуктов, негативно влияющих на размножение и функционирование *H. pylori*;
- снижение секреторной активности, исключение раздражающих продуктов;
- снижение рН желудочного сока;
- повышение защитных свойств слизистой оболочки;
- обеспечение эпителизации нарушенной слизистой оболочки;
- снижение проницаемости слизистой оболочки;
- уменьшение адгезии *H. pylori*;
- нормализация моторной функции ЖКТ [261].

В период хронического течения заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*, применяют основной вариант стандартной диеты, а при наличии обострения – диету с химическим и механическим щажением. Независимо от проявления заболевания должны соблюдаться определенные ограничения в диете.

Основные принципы диетического питания больных язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют актуальность и в настоящее время. Остаются в силе рекомендации частого (5–6 раз в сутки), дробного питания, механического, термического и химического щажения слизистой

оболочки желудка. По старой классификации показано назначение диеты No1 по М.И. Певзнеру.

Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и наперченную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые. Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т.е. способностью связывать и нейтрализовать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты. Разрешаются также макаронные изделия, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушеными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, печеные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай.

Диета должна отвечать следующим требованиям:

- обеспечивать химическое и механическое щажение при всех приемах пищи (блюда вареные и на пару, протертые и непротертые);
- питание должно быть дробным (6–8 приемов пищи);
- содержание белков 85–90 г, углеводов 300–330 г, жиров 70–80 г, суточная калорийность 2170–2400 Ккал;
- ограничение соли до 5–8 г/сут;
- температура пищи от 15 до 60–65°C.

Используемая диета должна:

- быть разнообразной и сбалансированной;
- содержать антиоксиданты, железо, витамины С, В₁₂, Са, Mg, Zn, β-каротин, пищевые волокна;
- включать пре- и пробиотики;
- содержать продукты, влияющие на размножение и функционирование *H. pylori* (прополис, девясил, курку-мин и др.);
- снижать секреторную активность, исключать раздражение (употреблять вареные овощи и вареные и печеные фрукты и ягоды);
- повысить защитные свойства слизистой оболочки и снизить ее проницаемость за счет использования продуктов, содержащих слизистые вещества, – овсяные, рисовые и льняные каши, бананы, картофель, тыква;
- способствовать эпителизации (полиненасыщенные жирные кислоты, витамин А, β-каротин, облепиха, альбумин);
- ограничить потребление продуктов, повышающих рН желудка, больше употреблять продуктов с выраженными буферными свойствами (паровые или вареные мясо, рыба, яйца, молочные продукты, масла, кисели, картофель, бананы, абрикосы);
- ограничить продукты, стимулирующие желудочную секрецию (крепкие, наваристые супы, сало, жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай, кофе, какао) [261].

Таблица 5.
Рекомендуемые продукты диетического лечебного питания при заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с НР

Примечание:
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
СРБ – С-реактивный белок;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
АЛТ – аланинаминотрансфераза;
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клиничко-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
1	Суп-пюре овощной с травами и овсянкой»	Продукт питания для щадящей диеты Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , РР, цинка, гастронутриентов, в т.ч. прополиса, девясила, барбариса	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение явлений диспепсии • Снижение явлений дискомфорта • Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) • Снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ) • Нормализация уровня глюкозы; • Гипохолестеринемическое действие • Восполняет дефицит нутриентов 	1–2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно
2	Каша овсяная с травами и семенем льна	Продукт питания для щадящей диеты Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , РР, цинка, гастронутриентов, в т.ч. граната, куркумы	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение явлений диспепсии • Уменьшение болей • Снижение явлений дискомфорта • Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) • Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ) • Нормализация уровня глюкозы; • Гипохолестеринемическое действие • Восполняет дефицит нутриентов 	1–2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно
3	Коктейль белково-облепиховый	Продукт питания для щадящей диеты Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , РР, цинка, гастронутриентов, в т.ч. девясила, куркумы	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение явлений дискомфорта • Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) • Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ) • Нормализация уровня глюкозы; • Гипохолестеринемическое действие • Нормализация белкового обмена (улучшение параметров протеинограммы повышение концентрации альбумина.) • Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации • Восполняет дефицит нутриентов 	1–2 раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина в составе приема пищи или самостоятельно.
4	Кисель «Желудочный нейтральный	Продукт питания для щадящей диеты. Содержит гастронутриенты, в т.ч. прополис, пектин. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение явлений диспепсии • Уменьшение болей • Снижение явлений дискомфорта • Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) • Антиоксидантное действие • Снижение уровня ПОЛ • Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации • Повышение качества жизни • Улучшает иммунный статус 	1–2 раза в день во время второго завтрака и полдника.
5	Напиток для детоксикации	Источник кофакторов и коферментов детоксикации. Источник витаминов (А, С, Е, В ₆ , РР) минералов (цинк, марганец, селен), антиоксидантов. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> • Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма • Нормализация цикла Кребса • Повышение антиоксической функции печени • Повышение антиоксидительной активности организма • Восполнение дефицита витаминов (С, В₂, В₆, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se) • Нормализация деятельности микробиома 	1–2 раза в день утром и в обед (второй прием продукта при приеме 2 раза в день), курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации маркеров интоксикации
7	Кисель Витаминный ФОРТЕ	Продукт питания для щадящей диеты. Источник витаминов (С, РР, Е, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , Н). Содержит пектин. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> • Восполнение дефицита витаминов (С, РР, Е, В₁, В₂, В₃, В₆, В₉, В₁₂, Н) • Нормализация деятельности микробиома • Общеукрепляющее действие 	1–2 раза в день

В стадии ремиссии диета постепенно расширяют, стремясь приблизиться к рациональному питанию, с исключением сильных химических раздражителей слизистой оболочки желудка и стимуляторов желудочной секреции. Больные должны получать большее количество пищевой клетчатки в виде термически обработанных или сырых овощей и фруктов. Это способствует нормализации кишечного пассажа, улучшению пищеварения и обмена веществ, помогает купировать симптоматику дисбиоза кишечника и способствует профилактике его возникновения. Следует ограничить употребление консервов, копченостей, жареного, газированных напитков и алкоголя, острых пряностей и специй.

Практический подход к выбору лечебного питания

В России разработаны и производятся специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания при заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с инфекцией НР.

1. При заболевании ЖКТ, ассоциированных с НР, целесообразно использовать продукты, обеспечивающие поступление в организм необходимых нутриентов со свойствами химического и механического щажения. Это достигается включением в рацион специализированных продуктов:
 - «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой»,
 - «Каша овсяная с травами и семенем льна»,
 - «Коктейль белково-облепиховый»,
 - Кисель «Желудочный нейтральный».

В совокупности они характеризуются противовоспалительными, обезболивающими свойствами, снижают явления диспепсии, способствуют эпителизации слизистой кишечника, улучшающий состав его микробиома, повышают уровень белка и альбумина в крови. Они уменьшают обсеменение слизистой НР за счет содержания в своем составе прополиса,

В период обострения, в т.ч. язвенной болезни, следует:

- увеличить потребление белков до 100–120 г;
- снизить употребление углеводов (на 25–30%);
- использовать слизистые блюда (овсяную, гречневую каши, молочные и растительные белки).

В целом лечебное питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и включает пищевые рационы с установленным химическим составом, энергетической ценностью, состоящие из определенных продуктов. Недостаточность питания приводит к снижению адаптационных возможностей организма, что осложняет лечение пациента и создает условия для пролонгирования и обострения заболевания.

девясила, куркумы, солодки, кожуры граната, абрикоса, экстракта барбариса, аира и других компонентов.

Кисель «Желудочный нейтральный» и Кисель «Общеукрепляющий», содержат пектин, инулин, другие пищевые волокна со свойствами пребиотиков. В состав с продуктов «Каша с травами и семенем льна» и «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» входят инулин и пектин. Эти пищевые волокна опосредуют нормальное функционирование микрофлоры кишечника, предотвращает атрофию слизистой оболочки, способствуют лучшей регенерации эпителиоцитов кишечника [626].

2. Для компенсации дефицита витамином и микроэлементам оправдано использование поливитаминных напитков щадящего действия, к которым относится Кисель «Витаминный ФОРТЕ», содержащий витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₃, В₆, В₉, В₁₂, Н и пребиотики. Возможно употребление и других доступных напитков аналогичного действия [627].

Лечебное питание при заболеваниях ЖКТ употребляется как дополнение к диетическому меню и может употребляться самостоятельно.

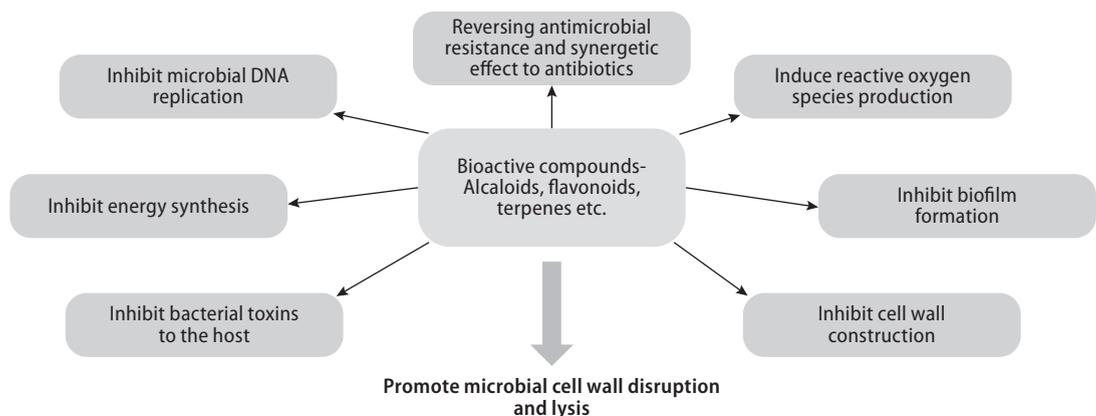
Антихеликобактерные эффекты некоторых растений

Растения с анти-*H. pylori* активностью содержат различные фитосоединения – алкалоиды, флавоноиды, сапонины, терпены и полисахариды, проявляющие антимикробную активность, подробный перечень этих растений представлен в весьма подробном обзоре. Натуральные продукты проявляют различные собственные антихеликобактерные эффекты.

Традиционно применяемые терапевтические средства обладают антисекреторным или заживляющим действием, в то время как компоненты этих растений оказывают воздействие через свои антиоксидантные и противовоспалительные механизмы.

Следует признать, что натуротерапия хеликобактериоза требует еще серьезного изучения [262].

Рисунок 12. Компоненты различных растений, обладающих подавляющим воздействием на *H.pylori*



Причины неэффективности антихеликобактерной терапии

По результатам 5-летнего (2013–2018 гг.) анализа эффективности терапии *Helicobacter pylori* в нескольких регионах Европы, представленным в официальных документах, было выявлено весьма интересные данные.

Так, всего были представлены данные о 30 394 пациентов из 27 европейских стран, страдающих инфекцией *H. pylori*, которым было проведено в целом 21 533 эмпирических методов лечения первой линии с использованием более 100 различных схем

Было обнаружено, что централизованное влияние на выбор терапии было незначительным, за исключением периодической рассылки обновлений, представления обновлений на заседании Европейской исследовательской группы по *H. pylori* и включения местных отзывов в виде тестирования после лечения для излечения.

Данные о чувствительности к антибиотикам были получены от 11% (от 2,7% до 16,7% в разных регионах).

В этой небольшой выборке распространенность резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу была высокой (т.е. 23% и 32% соответственно).

Чаще всего использовалась тройная терапия кларитромицином, но со временем ее использование снизилось с >50% в 2013–2015 гг. до 32% в 2017–2018 гг. [263]

Использование четырехкратной терапии висмутом было редким и заметно варьировало в зависимости от региона, но также имело тенденцию к увеличению с течением времени. Т.о., было сделано заключение, что лечение инфекции *H. pylori* европейскими гастроэнтерологами было неоднородным, неоптимальным и не соответствовало текущим рекомендациям [264]

Анализ литературных данных показал, что лечение инфекции *H. pylori* европейскими гастроэнтерологами неоднородно, неоптимально и не соответствует текущим рекомендациям.

Только четырехкратная терапия продолжительностью не менее 10 дней способна достичь более 90% показателей эрадикации. Европейские рекомендации медленно и неоднородно внедряются в рутинную клиническую практику, что было связано с соответствующим повышением эффективности [265].

К июлю 2021 года в регистр “Hr- EuReg” было включено более 7 тысяч из России, что дает широкие возможности для эффективности применяемых схем эрадикации.

Анализ данных регистра указал, на допущенные нарушения:

- Ошибки диагностики *H. pylori*,
- Отсутствие или ошибки оценки эффективности лечения,
- Использование стандартной тройной терапии в регионах, где она неэффективна и назначение эрадикационной терапии на 7–10 дней,
- Использование в схемах эрадикации *H. pylori* ИПП с низким антисекреторным потенциалом,
- Недооценка преимущества добавления висмута к лечению антибиотиками,
- Повторное назначение определенных антибиотиков после неудачной эрадикации,
- Игнорирование важности приверженности пациента лечению [266].

Другое исследование показало, что к недоработкам врачей можно отнести:

- назначение неправильной терапии;
- терапия назначена правильно, но неадекватно ее распределение:
- недостаточность доз антибактериальных средств,
- короткие курсы терапии,
- неправильные комбинации препаратов в схеме,
- нарушение кратности назначения лекарственных средств без объяснения больному причины заболевания и необходимости корректного исполнения предписанных назначений.

Со стороны пациентов могут быть следующие нарушения, снижающие эффективность терапии:

- невыполнение назначений врача,
- нарушение режима приема лекарств и необходимых сроков лечения.

Веской причиной неэффективности лечения может быть добросовестное заблуждение обеих сторон, т.е. использование приобретенных в аптечной сети муляжей (некачественных контрафактов – подделок) известных лекарственных средств [267].

Таблица 6. Факторы, определяющие неэффективность ЭТ

Факторы		
Детерминированные микроорганизмом (бактерией)	Детерминированные макроорганизмом (пациентом)	Детерминированные врачом
Резистентность к антибактериальным препаратам.	Низкий комплаинс пациента.	Некорректное назначение ЭТ.
Реактивация кокковых форм <i>H. pylori</i> в спиралевидные.	Гиперсекреция соляной кислоты.	Использование дженериков в схемах ЭТ.
Высокая бактериальная нагрузка.	Полиморфизм CYP2C19.	
Вирулентность штамма бактерии (CagA-отрицательные, VacA s2m2)	Полиморфизм MDR1.	
	Полиморфизм IL-1β.	
	Курение.	
	Избыточная масса тела/ ожирение.	
	Сахарный диабет.	

Методы достижения комплаентности к антихеликобактерной терапии

Основными методами повышения приверженности пациентов к эрадикационной терапии *H. pylori* считаются: индивидуальная работа с пациентом, создание у больного правильной мотивации, предоставление полной информации о лечении и контроль за его соблюдением [267].

Благодаря таким простым мерам, как подробные разъяснения пациентам важности достижения эффективной эрадикации *H. pylori* для улучшения здоровья и профилактики рака желудка, принципов уничтожения бактерии, важности приема всех препаратов, схемы, времени и продолжительности приема лекарственных средств, информирование о возможных побочных эффектах терапии, о профилактике повторного инфицирования, предоставление листовки с этой информацией и ведение дневника приема лекарственных препаратов, а также, по возможности, дополнительное телефонное консультирование, позволяют повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* свыше 90% [268].

Приверженность к терапии определяется сложностью многокомпонентного лечения, его продолжительностью и эффективностью, возникновением нежелательных явлений, мотивацией пациента и врача, полнотой информирования больного. Несоблюдение пациентом приема препаратов в схеме эрадикационной терапии существенно снижает ее эффективность. Даже после однократного пропуска приема хотя бы одного из компонентов схемы, ее эффективность может снизиться на 14,3% [269]. Согласно данным D.Y. Graham et al., полученным еще в 1992 г., эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% назначенных лекарственных препаратов, соответствовала результатам 2-недельного курса эрадикационной терапии и составила 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, – 69% [270].

По результатам другого исследования J. Wermeille et al. так же можно отметить тот факт, что существенно более высокая эффективность (69,9%)

эрадикационной (трехкомпонентной) схемы отмечалась у пациентов с высокой приверженностью к терапии (приняли более 85% рекомендованных доз) по сравнению с теми пациентами, кто не соблюдал предписанные рекомендации (приняли менее 85% рекомендованных доз), показатель которых был лишь 33% [271].

Пациенты, получающие эрадикационную терапию амбулаторно, более склонны к самостоятельной отмене или пропуску приема препаратов (чаще из-за побочных эффектов), чем находящиеся в стационаре [271].

Важно подчеркнуть и тот факт, что помимо снижения эффективности лечения низкая приверженность к эрадикационной терапии может приводить к селекции лекарственно-устойчивых штаммов. После неуспешной терапии первой линии резистентность *H. pylori* к кларитромицину достигает значений в 57% штаммов [272].

В России зарегистрирован комбинированный препарат для лечения язвенной болезни, который включает стандартную тройную терапию первой линии: омепразол, кларитромицин и амоксициллин. Это готовый набор обеспечивает правильность дозировки и стабильность приема, что способствует повышению комплаенса и позволяет достигать уровня эрадикации более 90%, но и активного вовлечения пациентов в процесс лечения через повышение комплаенса [273].

Производители предлагают крайне удобный для потребителя комбинированный блистер, содержащий в одном стрипе три различных препарата: 20 мг омепразола в кишечнорастворимой форме (2 капсулы), 500 мг кларитромицина (2 таблетки) и 500 мг амоксициллина (4 капсулы).

Упаковка рассчитана на 7 дней регулярного приема препаратов содержащихся в одном блистере на утренний и вечерний прием (2 упаковки на курс лечения), при дополнении по назначению врача. висмута трикалия дицитрата, ребамипида и пробиотиков [274].

Глава третья.

ПРИКЛАДНАЯ ХЕЛИБАКТЕРИОЛОГИЯ

Диагностика и лечение инфекции *H. pylori* у детей

Диагностика инфекции *H. pylori* рекомендуется у детей с эрозиями или язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастритами или гастродуоденитами, выявленными при эндоскопическом исследовании. При этом показаниями к проведению ЭГДС у детей являются: дисфагия; одинофагия; изжога, срыгивания (гастроэзофагеальный рефлюкс), не купируемые медикаментозно; рецидивирующие рвоты; признаки желудочно-кишечного кровотечения; хронические боли в животе; анорексия; потеря массы тела и/или задержка роста; анемия; хроническая диарея [275]. Не рекомендуется обследование на *H. pylori* детей с функциональной абдоминальной болью при отсутствии показаний к ЭГДС. ЭГДС и обследование на *H. pylori* не показаны при подозрении на функциональные расстройства ЖКТ (если

клиническая картина соответствует их критериям) [276]. Решение о проведении ЭГДС принимается также с учетом семейного анамнеза и отягощенной наследственности по язвенной болезни или раку желудка.

Показаниями для обследования на *H. pylori* могут быть: хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура (неинвазивными методами) и рефрактерная к терапии железодефицитная анемия (инвазивные методы в ходе ЭГДС).

Обследование на *H. pylori* рекомендовано проводить не ранее, чем через 2 недели после прекращения приема антисекреторных препаратов и/или 4 недели после прекращения приема антибиотиков.

Для первичной диагностики инфекции *H. pylori* у детей предпочтительны инвазивные методы (быстрый уреазный тест, гистологическое исследование

биоптатов СОЖ). Первичная диагностика инфекции *H. pylori* с помощью неинвазивных тестов (дыхательный тест с мочевиной¹³C, аммиачный дыхательный тест) имеет скрининговый характер, в связи с чем, стратегия «test and treat» у детей не рекомендуется [277]. При положительном результате неинвазивного метода показано проведение ЭГДС для окончательной постановки диагноза с использованием быстрого уреазного теста и гистологии. Серологические тесты не рекомендуются как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации *H. pylori*, так как IgG в крови могут оставаться длительное время [277, 278].

Для контроля эффективности антихеликобактерной терапии используются неинвазивные методы: дыхательный тест с мочевиной¹³C, аммиачный

дыхательный тест (с мочевиной обычного изотопного состава) [279] и определение антигена *H. pylori* в кале с помощью моноклональных антител.

Контроль эффективности терапии должен быть проведен не ранее чем через 4–6 недель после окончания курса эрадикационной терапии (не ранее 4-х недель после окончания курса антибиотиков и 2-х недель после окончания курса ИПП). Показан любой из доступных высокочувствительных неинвазивных методов: дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале, чтобы не подвергать ребенка повторной эндоскопии. В случае проведения контрольной ЭГДС (например, при эрозивно-язвенном поражении гастроуденальной зоны) желателен проведение инвазивных диагностических тестов.

Первая линия антихеликобактерной терапии у детей

Рекомендуется использовать одну из следующих эмпирических схем в течение 14 дней:

1. ИПП + амоксициллин + кларитромицин (+ висмута трикалия дицитрат)
2. ИПП + кларитромицин + метронидазол (+ висмута трикалия дицитрат)
3. ИПП + амоксициллин + метронидазол (+ висмута трикалия дицитрат)
4. ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифурател
5. ИПП + амоксициллин + джозамицин (последовательное назначение антибиотиков по 7 дней) (+ висмута трикалия дицитрат)
6. ИПП + тетрациклин + метронидазол + висмута трикалия дицитрат

Прием ИПП или висмута не пролонгируется более 14 дней без особых показаний (неполное рубцевание язвы, сопутствующая ГЭРБ).

Предварительное определение чувствительности *H. pylori* позволяет индивидуально подобрать схему и с большей вероятностью достичь эрадикации *H. pylori*. Для определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам допустимо проведение посева биоптата СОЖ на питательные среды и определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам методом разведений или Е-тестов, а также методом ПЦР для определения мутаций 23S РНК – маркера резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Таблица 7.

Рекомендуемые дозы препаратов в эрадикационных схемах

Примечание:

в инструкции к препаратам отдельных производителей дозы и возрастные ограничения могут отличаться от указанных, в т.ч. в сторону снижения допустимого возраста. Необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией к препарату.

Препараты	Дозирование
Омепразол	1 мг/кг/сут в 2 приема за 30 мин. до еды (с 12 лет)
Рабепразол	1 мг/кг/сут в 2 приема за 30 мин. до еды (с 12 лет)
Эзомеразол	1–2 мг/кг/сут. в таблетках в 2 приема за 30 мин. до еды с 12 лет
Амоксициллин	50 мг/кг до 1 г в 2 приема Возможно увеличение дозы в 1,5 раза
Кларитромицин	15 мг/кг до 500 мг в 2 приема
Метронидазол	20 мг/кг до 500 мг в 2 приема
Тетрациклин	50 мг/кг до 1 г в 2 приема с 8 лет
Трикалия дицитрат висмута	120 мг 3–4 раза (8 мг/кг/сут.) с 4 лет
Джозамицин	30–50 мг/кг/сут в 2 приема
Нифурател	15–30 мг/кг/сут в 2 приема с 3 лет

Вторая линия антихеликобактерной терапии у детей

Если после первого курса лечения эрадикация *H. pylori* не достигнута (контроль следует осуществлять через 4–6 недель после окончания схемы), повторная терапия проводится не сразу, а при последующем обострении.

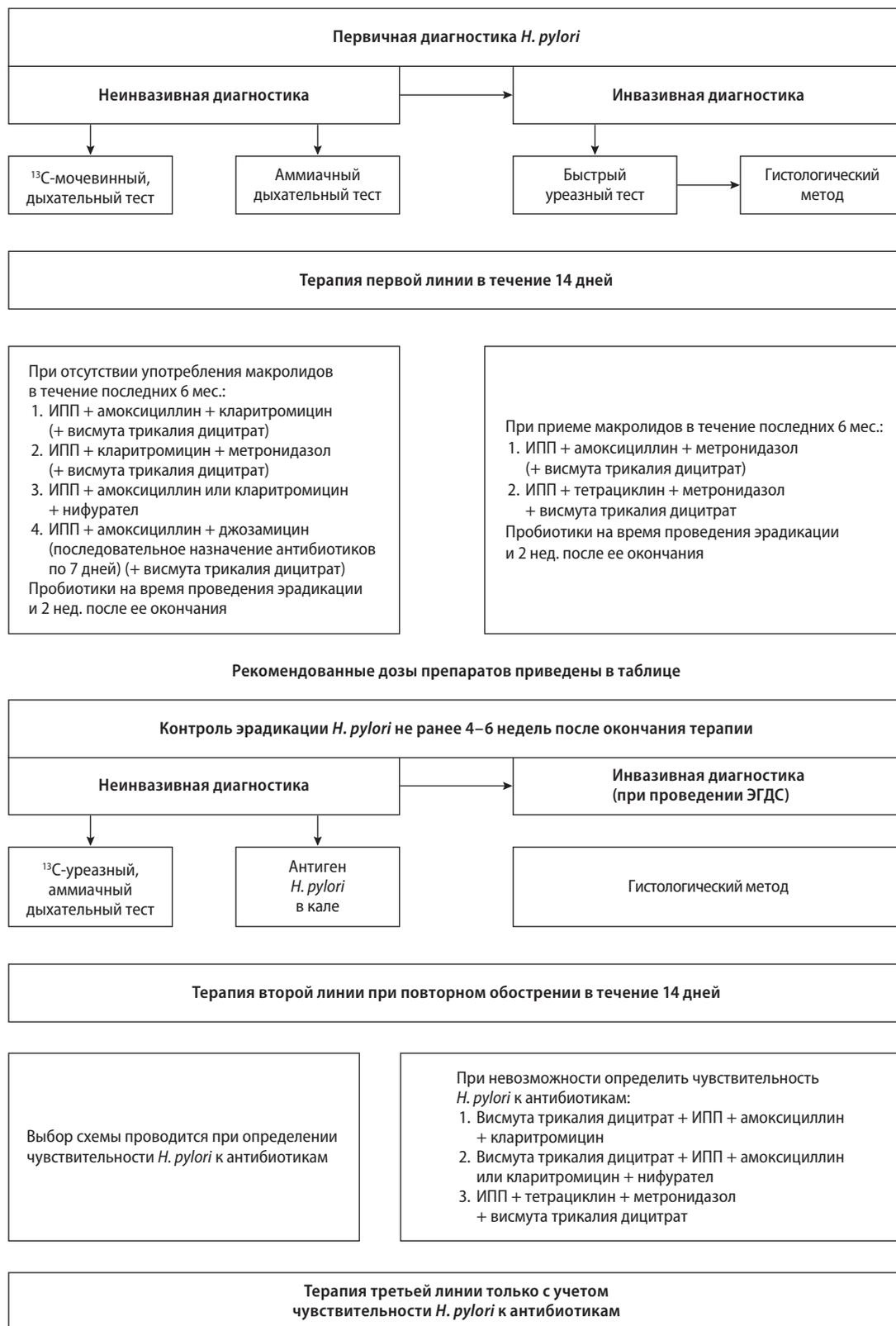
Выбор схемы должен производиться на основании данных посева биоптата СОЖ на питательные среды и определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Если это сделать невозможно, рекомендуется квадротерапия: ИПП с тетрациклином, метронидазолом и висмутом, либо схемы с включением нитрофуранов.

Рекомендуется использовать одну из следующих эмпирических схем терапии второй линии в течение 14 дней:

1. Висмута трикалия дицитрат + ИПП + амоксициллин + кларитромицин
2. Висмута трикалия дицитрат + ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифурател
3. ИПП + тетрациклин + метронидазол + висмута трикалия дицитрат

На фоне эрадикационной схемы должны назначаться пробиотики, которые также продолжают

Рисунок 13.
Алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у детей



после отмены антибиотиков, с целью снижения риска побочных эффектов антихеликобактерной терапии, в первую очередь, ассоциированного с применением антибиотиков кишечного дисбиоза, и повышения эффективности антихеликобактерной терапии. Развитие ассоциированного с применением антибиотиков кишечного дисбиоза при проведении антихеликобактерной терапии

является установленным фактом. В первую очередь это относится к лицам с нестабильной кишечной микробиотой, к которым относятся дети (Уровень доказательности: 2с, Уровень рекомендации: В; М5:6)) [280, 281].

Наиболее эффективным в настоящее время считается применение *Lactobacillus spp.* и *S. boulardii*. Среди мультиштаммовых пробиотических

средств оптимальной эффективностью в обоих указанных направлениях обладают комбинации *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12*, а также 8-штаммовая пробиотическая комбинация, включающая

L. acidophilus, *L. casei rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. sporogenes*, *B. infantis*, *B. longum*) [282, 283]. Есть отдельные доказательства эффективности монотерапии *L. reuteri* DSMZ17648 [284].

Хеликобактериоз у беременных и кормящих

Как правило, инфицирование *H. pylori* происходит до беременности, однако гормональные и иммунологические изменения во время беременности могут активировать латентную инфекцию с негативным воздействием не только на здоровье матери, но и на плод (недостаточный рост, пороки развития), причем последствия могут наблюдаться позднее [285, 286].

Описана связь между *H. pylori* и нарушениями репродуктивной системы, приводящими к бесплодию, привычному невынашиванию беременности у женщин и нарушению сперматогенеза у мужчин. Инфекция чаще встречается у людей с нарушениями фертильности (если зачатие не наступает в течение 2-х лет после отказа от контрацепции).

Женщины, инфицированные *H. pylori*, имеют антитела против бактерии в слизи шейки матки и фолликулярной жидкости, которые снижают подвижность сперматозоидов и возможности зачатия [285, 286].

Предполагается связь между инфекцией *H. pylori* и недостаточностью имплантации/плацентации из-за перекрестной реакции между антителами против *H. pylori* и тканью плаценты [287].

У женщин, инфицированных *H. pylori*, отмечается более частое развитие раннего токсикоза, его большая продолжительность и выраженность. Чаще встречается рвота беременных, приводящая к потере веса, дегидратации, нарушению водно-электролитного баланса [288–299].

В систематическом обзоре и метаанализе 12 отчетов о случаях и серий случаев, 19 наблюдательных эпидемиологических исследований и 6 интервенционных исследований обнаружена более высокая распространенность железодефицитной анемии у *H. pylori*-инфицированных беременных, чем у неинфицированных [300–303].

Выявлена ассоциация преэклампсии с *CagA*-позитивными и *CagA/VacA*-позитивными штаммами *H. pylori*, которые являются более вирулентными и, следовательно, с большей вероятностью вызывают системное воспаление, окислительный стресс и генерализованную эндотелиальную дисфункцию, типичную для преэклампсии [285, 287, 304].

Не доказана вертикальная передача *H. pylori*, поскольку не обнаружено присутствия ДНК *H. pylori* в плацентах *H. pylori*-позитивных пациенток [304]. Однако специфические антитела (IgG) против *H. pylori* передаются плоду/младенцу трансплацентарно и с материнским молоком. Эти пассивно приобретенные антитела снижаются

в течение первых 3–4 месяцев жизни ребенка, но неясно, способны ли материнские антитела защитить детей от колонизации *H. pylori* [305, 306].

Грудное вскармливание не является защитой ребенка от инфицирования *H. pylori* [307].

Дети инфицированных *H. pylori* матерей имеют более высокий риск заражения *H. pylori* вследствие передачи инфекции во время совместного проживания [308, 309].

Диагностика инфекции *H. pylori* во время беременности по показаниям может проводиться с помощью серологического теста на антитела к *H. pylori* [299] или определение антигенов *H. pylori* в кале [46].

По показаниям беременной может быть также выполнено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ [310].

При обнаружении инфекции *H. pylori* во время беременности рекомендуется отложить эрадикацию *H. pylori* до окончания беременности и прекращения лактации.

Для купирования симптомов диспепсии, связанных с *H. pylori*, может быть использована курсовая терапия препаратом инактивированных бактерий пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* 1 капс. (200 мг) 2 раза в сутки в течение 28 дней в монотерапии или по показаниям в комбинации с ИПП (эзомепразол 20–40 мг/сут курсом до 14 дней) [311, 146, 312]. Для купирования отдельных симптомов, в том числе возникающих на фоне курсовой терапии ИПП и препаратом инактивированных бактерий пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri*, могут быть использованы невсасываемые антациды, например, алюминия фосфат по 1 пакету/саше 2–3 раза в день; алгедрат+магния гидроксид по 1 таб. или пакету 2–3 раза в день; магалдрат с симетиконом по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды или в зависимости от времени появления болезненных симптомов. При выборе антацидного препарата для беременной следует учитывать нередко сопутствующие нарушения функций кишечника – при наличии запоров показаны магнийсодержащие антациды, а при послаблении стула – алюминийсодержащие (препараты фосфата алюминия). При наличии у пациентки панкреатита и желчнокаменной болезни не следует назначать антациды, содержащие кальций [310, 313].

Традиционную эрадикацию *H. pylori* в идеале следует проводить за несколько месяцев до зачатия, чтобы попытаться достичь серонегативности [285, 314].

На инфицирование детей в семье наибольшее значение оказывает *H. pylori* положительный статус матери [315].

Эрадикационная терапия при планировании беременности может быть мерой, препятствующей

Эрадикация в семье

Важным фактором, облегчающим циркуляцию возбудителя, является реинфекция после успешной эрадикации, которая среди прочих причин может происходить от бессимптомных носителей *H. pylori* среди членов семьи.

передаче *H. pylori* следующему поколению и предотвращающей внутрисемейную передачу инфекции [316].

Родственники первой линии родства пациентов с установленным диагнозом рак желудка имеют более высокую распространенность инфекции *H. pylori*, атрофического гастрита и кишечной метаплазии [317]. Это объясняет необходимость того, что члены семьи пациента с раком желудка должны пройти скрининг и лечение инфекции *H. pylori* [60].

Стратегия «скрининга и лечения всех членов семьи» предполагает, что пациент при наличии показаний тестируется на инфекцию *H. pylori*. Если у него выявляется хеликобактерная инфекция, тогда всем членам семьи (родители, супруги, дети или другие члены семьи, проживающие в одном доме) рекомендуется пройти тестирование на *H. pylori* неинвазивным способом – серологический тест, дыхательный тест с мочевиной¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале, или сочетание двух тестов. Инфицированным членам семьи также рекомендуется лечение инфекции *H. pylori*, предпочтительно в одно и то же время [136].

Некоторые исследования показали, что стратегия семейного скрининга и лечения *H. pylori* может повысить успешность антихеликобактерной терапии и снизить частоту реинфекции более

эффективно, чем при подходе лечения одного инфицированного пациента.

По данным систематического обзора и метаанализа, общие показатели эрадикации *H. pylori* составили 93,4% в семье и 83,3% у одного инфицированного пациента. Было показано, что уровень эрадикации *H. pylori* при лечении всех членов семьи выше, чем при проведении антихеликобактерной терапии у отдельных инфицированных индивидуумов (ОШ=2,93; 95% ДИ 1,68–5,13; $p<0,05$).

Общая частота повторной инфекции *H. pylori* после эрадикации в семье составила 7,2%, а в группе терапии одного инфицированного пациента – 18,4%. Частота реинфекции *H. pylori* в семье была ниже, чем у отдельных инфицированных пациентов (ОШ=0,3; 95% ДИ 0,19–0,48; $p<0,05$) [62].

Таким образом, внутрисемейная передача – это способ первичного и повторного заражения, который является ключевым путем, ответственным за передачу инфекции *H. pylori*, поэтому всем членам семьи инфицированных пациентов целесообразно проходить обследование на *H. pylori*, даже при отсутствии симптомов заболевания.

Сокращение недиагностированных пациентов позволит снизить риск развития заболеваний, связанных с *H. pylori*, а также снизить риск повторного заражения в семье, а затем ограничить распространение *H. pylori* в популяции.

Хеликобактериоз у медработников

Медицинские работники входят в группу риска по инфицированию *H. pylori*. В этой профессиональной группе инфекция определяется в 1,3–2,3 раза чаще (при исследовании разными методами), чем у пациентов, не связанных с медицинской деятельностью. Антихеликобактерное лечение у медицинских работников является необходимой мерой, как для улучшения здоровья медицинского сообщества, так и для улучшения результатов терапии среди населения РФ. Отсутствие осознания врачами необходимости эрадикации *H. pylori* приводит к отказу от проведения такого лечения у себя и у своих пациентов. Согласно исследованиям, врачи полностью согласны диагностировать и лечить *H. pylori* только в 90,5% случаев при ЯБ, в 77,8% – при хроническом атрофическом гастрите и в 41,2% – при наличии симптомов диспепсии [318]. Провести эрадикацию себе готовы от 18,9% до 78% медицинских работников [48, 49, 319].

Это влечет за собой и неадекватный выбор схем эрадикации [320].

Вместе с тем, медицинские работники имеют повышенный риск хеликобактерной инфекции. Отношение шансов (ОШ) составляет от 1,62 (95% ДИ: 1,33–1,97) [321, 322] до 2,82 (95% ДИ: 1,25–6,40) [323]. В разных регионах РФ выявлено от 47,6% до 70,8% зараженных *H. pylori* медицинских работников [48, 49, 319]. Опираясь на Читинский опыт программы «Медики без хеликобактериоза», инфицированными оказались 71,4% обследованных врачей [319].

При проведении эрадикации у медицинских работников городов Москва и Казань уровень эффективности эрадикационных мер оказывается

недостаточно высоким – всего 51,6%. [49], иногда – от 69,2% в Санкт-Петербурге [48], до 71,4% в Чите [319].

В Читинской части программы «Медики без хеликобактериоза» 22% инфицированных врачей отказались от проведения эрадикации и 20,4% из начавших лечение нарушили режим терапии. Причинами отказов от лечения стали отсутствие клинических проявлений, аллергические реакции на антибактериальные средства в анамнезе, опасения развития дисбиотических нарушений в кишечнике, развитие нежелательных явлений на фоне терапии. Нарушение эрадикационного протокола выразилось в использовании одного антибиотика, сокращении сроков лечения, использовании менее 90% необходимых лекарственных средств. Эффективная эрадикация в этой группе имела место только в 12,5% случаев [319].

Вместе с тем, инфекция *H. pylori* у медицинских работников приводила к существенным воспалительным изменениям СОЖ, к формированию атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии. При гистологическом исследовании СОЖ у инфицированных *H. pylori* медицинских работников высокая степень активности воспаления обнаруживалась в 2,5 раза чаще, чем при отсутствии бактерии. Атрофия III–IV стадии по системе OLGA, кишечная метаплазия III типа (неполная толстокишечная) и дисплазия диагностировались у 1/5 медицинских работников.

Читинский опыт программы «Медики без хеликобактериоза» продемонстрировал положительные стороны этого проекта. После успешной эрадикации при гистологическом исследовании отмечено статистически значимое снижение

степени воспаления с III–IV до II–III, уменьшение толщины стенки желудка в пилорическом отделе и в теле при УЗИ-исследовании, улучшение самочувствия у 45% врачей. Эрадикационное лечение

медицинских работников способствовало лучшему пониманию собственно необходимости такой терапии, строгого соблюдения схем у своих пациентов.

***H. pylori*-ассоциированная соматическая коморбидность**

***H. pylori* и аутоиммунный гастрит**

Имеются данные о связи *H. pylori* с развитием аутоиммунных заболеваний (феномен «молекулярной мимикрии»), в особенности, с аутоиммунным гастритом. Атрофия слизистой оболочки желудка развивается при этом быстрее, что требует не только проведения эрадикации возбудителя, но и дополнительного восстановления слизистой оболочки желудка. Следовательно, тем пациентам с признаками аутоиммунного гастрита, которые инфицированы *H. pylori*, требуется проведение эрадикационной терапии, после чего целесообразно назначение стимулятора репарации тканей альфа-глутамил-триптофана (Регастим Гастро) в форме геля для приема внутрь по 3,0 г 2 раза в день в течение 28 суток. В данном случае действие альфа-глутамил-триптофана связано

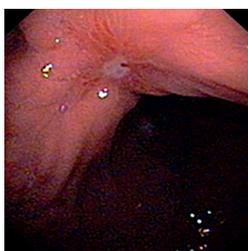
не только с репаративным эффектом (увеличение количества желудочных желез и функционального состояния слизистой оболочки желудка (повышение уровня кислото- и пепсинообразования)) и противовоспалительным действиями, но и с тем, что препарат способствует более выраженному снижению титра антихеликобактерных антител, уменьшая активность аутоиммунного фактора агрессии слизистой оболочки желудка.

При необходимости повторный курс приема проводят через 14 дней. Количество курсов определяется гистологической стадией атрофии слизистой оболочки желудка и/или результатами лабораторных тестов, отражающих состояние слизистой желудка («Гастропанель»).

***H. pylori* и MALT-лимфома**

Рисунок 14.

Эндоскопия. MALT-лимфома на фоне гастрита, ассоциированного с *H. pylori*



MALT – экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, которая поражает лимфоидную ткань слизистых оболочек. Она относится к группе В-клеточных новообразований низкой степени злокачественности. Встречается в любом возрасте, может локализоваться в органах ЖКТ, щитовидной, слезных, слюнных и молочных железах, а также в бронхах. При эндоскопии определяется картина гастрита или язвенный дефект слизистой оболочки с нетипичными для обычной язвы солидными структурами.

Эрадикация *H. pylori* является первой линией терапии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности.

***H. pylori* и анемия**

Инфекция *H. pylori* связана с гематологическими проявлениями, такими как железодефицитная анемия (ЖДА) и В₁₂-дефицитная анемия [324, 325]. Наиболее частой формой анемии в практике врача является ЖДА, которая встречается у 2–5% взрослого населения в мире, среди которой в 15% случаев диагностируют необъяснимую ЖДА, рефрактерную к препаратам железа [326].

Многочисленные исследования показали, что ЖДА неясной этиологии в 48–50% случаев связана с инфекцией *H. pylori* [327, 328, 329].

У *H. pylori*-инфицированных лиц описаны различные морфологические типы анемии: микроцитарная, нормоцитарная и макроцитарная [330, 331]. Наличие нормоцитарной и микроцитарной анемии позволяет предположить, что инфекция *H. pylori* может вызывать ЖДА за счет снижения абсорбции железа и снижения концентрации гемоглобина из-за дефицита железа [331].

В систематическом обзоре с изучением 7 144 пациентов за период с 1998 по 2021 гг. в 5 наблюдательных и перекрестных исследованиях выявлена связь между инфекцией *H. pylori* и ЖДА. Распространенность этой анемии составила 25,6–75% [327].

Обновленный систематический обзор и метаанализ, изучающий связь между *H. pylori* инфекцией и ЖДА с включением 14 наблюдательных исследований показал, что вероятность развития ЖДА была у *H. pylori*-инфицированных больных выше в 1,72 раза по сравнению с неинфицированными лицами (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,23–2,42), дефицита железа выше в 1,33 раза (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,15–1,54; 30) и низкий уровень гемоглобина – в 1,15 раз (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,00–1,32) [332]. Исследование *H. pylori*-инфицированных лиц на амбулаторном этапе выявило клинические особенности ЖДА: симптомы анемии и сидеропении, длительностью до 2–10 лет, рефрактерной к терапии (64,3%), диспепсия (22,9%) или только лабораторные признаки ЖДА (12,9%) [333]. ЖДА, связанная с *H. pylori*, демонстрирует рецидивирующее течение после прекращения ферротерапии [334].

Патогенез железодефицитной анемии при инфекции *H. pylori* включает несколько механизмов. Во-первых, имеет значение нарушение превращения железа пищи в желудке из-за повышения внутрижелудочного рН при развитии хронического атрофического гастрита [335] и снижения концентрации аскорбиновой кислоты

в желудочном соке, особенно при инфицировании CagA-положительные штаммами *H. pylori* [332, 336, 337, 338, 339]. Витамин С, являясь важным фактором всасывания железа из пищи, не только переводит трехвалентное железо в двухвалентную форму, которая сохраняет растворимость при щелочном pH двенадцатиперстной кишки, но также образует хелатные соединения с хлоридом железа, который также стабилен при pH > 3. Это приводит к снижению клинического ответа на терапию препаратами железа [340]. Во-вторых, дефицит железа возникает за счет хронических кровотечений за счет эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. Данная форма ЖДА имеет типичные признаки постгеморрагической анемии [337]. В-третьих, происходит поглощение железа *H. pylori* для собственного роста и размножения. Штаммы *H. pylori* от пациентов с ЖДА демонстрируют более быстрый рост и повышенное поглощение ионов железа и трехвалентного железа по сравнению со штаммами от пациентов, не страдающих ЖДА [341].

H. pylori может связывать и извлекать железо из гемоглобина, трансферрина и лактоферрина [342]. *H. pylori* обладает гемолитической активностью прикрепляясь к эритроцитам в капиллярах собственной пластинки [343]. Особенно прочно микроб прикрепляется к эритроцитам группы крови А, вызывая лизис эритроцитов с высвобождением гемовых соединений, потребляемых *H. pylori*. Это может объяснить причины рефрактерной ЖДА и повышенной восприимчивости к инфекции *H. pylori* у лиц с группой крови А [344].

H. pylori экспрессирует несколько белков, связанных с метаболизмом железа, включая регулятор захвата трехвалентного железа (Fur), высокоаффинные переносчики двухвалентного железа (FeoB) и дицитрат трехвалентного железа (FecA), а также негемовый железосодержащий ферритин (Pfr) [345, 346]. Fur (ferric uptake regulator) является основным регулятором гомеостаза железа у *H. pylori* и ингибирует экспрессию высокоаффинных переносчиков железа, нарушение работы этого белка может привести к увеличению поглощения железа из организма хозяина [346].

Сравнительный протеомный анализ предполагает, что определенные полиморфизмы *H. pylori* могут способствовать развитию ЖДА [347]. Белок, активирующий нейтрофилы (NAP)- цитоплазматический белок, по своей аминокислотной последовательности напоминающий бактериальный ферритин, отвечающий за накопление внутри бактериальной клетки нетоксичных форм Fe³⁺ [348, 349]. Штаммы *H. pylori* с Nap A Thr70-типа обладают повышенной способностью к поглощению ионов Fe³⁺ и связаны с патогенезом ЖДА [350].

В патогенезе и развитии ЖДА ключевую роль играют и факторы вирулентности *H. pylori*, такие как цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA), белки теплового шока (HSPS) и вакуолизирующий цитотоксин А (VacA) [351, 352]. Выявлена CagA+-зависимая активация поглощения железа. Это доказательство прямого влияния *H. pylori* на внутриклеточный гомеостаз железа макроорганизма [353]

CagA(+) и VacA(+) штаммы поглощают железо из голотрансферрина в организме и повышают бактериальную колонизацию в организме хозяина [354]. Высокая экспрессия гена *cabA*, кодирующим адгезин, связывающий сиаловую кислоту, связана с развитием ЖДА [355].

Кроме того, *H. pylori* за счет хронического воспаления приводит к формированию анемии хронического воспаления за счет повышения уровня гепсидина. В частности, генотипы *H. pylori* vacA s1, vacA m1, cagA+ усиливают продукцию провоспалительных цитокинов – IL1β, IL6, IL8, фактора некроза опухоли альфа (TNFα) [356, 357, 358, 359].

За счет повышенной продукции IL-6 происходит стимуляция продукции гепсидина в клетках печени, повышается уровень гепсидина в сыворотке крови, что приводит к снижению всасывания железа в кишечнике [360, 361].

Высокие уровни гепсидина в желудке и 12-перстной кишке способствуют аномальному метаболизму железа и ферроптозу при хроническом атрофическом гастрите. Показано, что при хроническом атрофическом гастрите повышена экспрессия IL-6, что активирует гепсидин через янус-киназу JAK2/STAT3. Высокие уровни гепсидина сдерживают ферропортин (FPN1), вызывая перегрузку железом и ферроптоз в ткани желудка при ХАГ. На это указывает более высокий уровень белка окислительного стресса 4-гидроксиноненаль (4-HNE) и более низкий уровень глутатионпероксидазы 4(GPX4). Гепсидин экспрессируется и высвобождается париетальными клетками и попадает в двенадцатиперстную кишку. Высокие уровни гепсидина ингибируют экспрессию ферропортина (FPN1) в базальной мембране эпителиальных клеток и экспрессию транспортера железа (DMT1) в мембране щеточной каймы двенадцатиперстной кишки, что приводит к дефициту поглощения железа в двенадцатиперстной кишке [362].

Принципы лечения железодефицитной анемией у больных с инфекцией *H. pylori* отражены в действующих клинических рекомендациях. Пациентам с железодефицитной анемией для нормализации показателей крови рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* [11].

Метаанализ 16 РКИ с участием 956 пациентов показал, что успешное лечение от инфекции *H. pylori* эффективно для повышения гемоглобина, железа и ферритина у пациентов с ЖДА, инфицированных *H. pylori*, особенно при умеренной или тяжелой анемии [363].

В систематическом обзоре с участием 7144 пациентов установлено улучшение маркеров статуса железа (ферритин, гемоглобин, средний объем эритроцитов (MCV), уровень рецепторов трансферрина в сыворотке) после успешной эрадикационной терапии *H. pylori*, которая включала стандартную тройную терапию или квадротерапию с препаратом висмута [327].

Метаанализ 7 РКИ по оценке эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в сочетании с терапией препаратом железом показали повышение уровня ферритина, но не гемоглобина, по сравнению с монотерапией железом, но без эрадикационной терапии [332].

Тройная эрадикационная терапия *H. pylori*, усиленная препаратом висмута вместе с пероральным сульфатом железа показала очевидное преимущество над стандартной тройной терапией в виде увеличения уровней гемоглобина и ферритина при железодефицитной анемии [363, 364].

Было показано, что наличие ЖДА в анамнезе не влияет на эффективность проводимой эрадикационной терапии, так и одновременная антихеликобактерная терапия в сочетании с препаратами железа не сопровождается клинически значимыми побочными явлениями, требующие отмены лекарственных средств [333].

В систематическом обзоре и метаанализе 17 исследований с включением 2 454 пациентов был отмечен более низкий уровень витамина В₁₂ у инфицированных *H. pylori* лиц в сравнении с неинфицированными (ОР 0,74; 95% ДИ 1,14–0,34). Было показано, что положительный эффект антихеликобактерной терапии сопровождался ростом уровня витамина В₁₂ после эрадикации (ОР 1,91; 95% ДИ 3,35–0,46) [365].

Механизмы мальабсорбции витамина В₁₂, вызванные инфекцией *H. pylori* связаны с гипо- или ахлоргидрией вследствие хронического атрофического гастрита, так и развитием аутоиммунного *H. pylori*-гастрита, которые приводят к нарушению отделения витамина В₁₂ из пищи и его последующего перехода к R-связывающему белку в желудке, снижению секреции аскорбиновой кислоты слизистой оболочкой желудка и повышению pH желудка, снижению секреции внутреннего фактора Кастла [366, 367]. Инфекция *H. pylori* может опосредовать аутоиммунное повреждение слизистой оболочки тела желудка и приводит к развитию аутоиммунного гастрита посредством механизма молекулярной мимикрии между Н(+)/К(+)-АТФаза и антигенов *H. pylori* на уровне эпитопов Т-клеток: активированные CD4+ Th1-клетки, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, перекрестно узнают эпитопы Н(+)/К(+)-АТФазы собственных париетальных клеток желудка и различные *H. pylori*-белки. Аутоантитела к париетальным клеткам

***H. pylori* и тромбоцитопения**

К настоящему времени опубликовано большое количество работ, систематических обзоров, исследующих взаимосвязь иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) (синонимы: первичная иммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и *H. pylori*, механизмы развития данной взаимосвязи, предикторы положительного ответа на эрадикационную терапию, свидетельствующие об эффективности лечения пациентов с ИТП после успешной эрадикации *H. pylori* [377, 378, 379].

Предложено несколько гипотез механизмов, с помощью которых *H. pylori* вызывает развитие ИТП. Считается, что образуются перекрестно-реактивные антитела, взаимодействующие как с компонентами *H. pylori*, так и с поверхностными антигенами тромбоцитов посредством молекулярной мимикрии. Заражение штаммами *H. pylori*, экспрессирующими белок CagA, может быть причиной хронических случаев ИТП.

желудка обнаруживаются в 20–30% случаев инфицирования *H. pylori*, в том числе антитела к Н+/К+-АТФазе. В результате аутоагрессии к париетальным клеткам желудка и их компонентам, в том числе к внутреннему фактору Кастла и Н+/К+-АТФазе (протонной помпе), снижается абсорбция поступающего извне витамина В₁₂ [368, 369, 370, 371].

Эффективность эрадикационной терапии при В₁₂-дефицитной анемии изучена в исследовании «случай-контроль» с участием 150 взрослых пациентов, инфицированных *H. pylori*, и 150 здоровых взрослых. Было выявлено, что уровень витамина В₁₂ и сывороточного железа увеличились после антихеликобактерной терапии [372]. Однако данные об эрадикации *H. pylori*, касающиеся дефицита В₁₂, не достаточные [372, 373, 374].

Некоторые исследования показали связь между хронической инфекцией *H. pylori* и мальабсорбцией витамина В₁₂ с накоплением гомоцистеина в сыворотке. Гипергомоцистеинемия фактор риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Эрадикация *H. pylori* у 62 пожилых пациентов с дефицитом кобаламина сопровождалась увеличением уровня кобаламина и снижением уровня гомоцистеина в крови через 6 и 12 месяцев после эрадикации *H. pylori* (p<0,001) [375].

Лечение гематологических проявлений инфекции *H. pylori* в консенсусе Маастрихт VI отражено в положении 13: Эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией и дефицитом витамина В₁₂ (согласие А1, 97%). [132].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что тестирование и лечение *H. pylori* следует рассматривать как дифференциальный диагноз необъяснимой ЖДА и В₁₂-дефицитной анемии во всех возрастных группах. Ферротерапия при наличии ЖДА должна проводиться после окончания курса эрадикационной терапии *H. pylori* инфекции. Назначение витамина В₁₂ при доказанном его дефиците проводиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Антибиотикотерапия *H. pylori*-инфекции может привести к исчезновению иммунных перекрестно реагирующих антител и, следовательно, может рассматриваться как путь терапии пациентов с ИТП, особенно тех, у кого выявляются сывороточные антитела к CagA [380]. Учитывая, что почти все CagA-положительные штаммы *H. pylori* экспрессируют вакуолизирующий токсин (VacA), рассматривается существование молекулярной мимикрии некоторых тромбоцитарных пептидов с вакуолизирующим цитотоксином А *H. pylori*. В частности, компонент тромбоцитов, связывающий домен рецептора 289 аминокислот для фактора фон Виллебранда (GP1b-тромбоцит), имеет определенное структурное сходство с VacA-*H. pylori* [381]. В случаях инфицирования CagA+ штаммами *H. pylori*, тромбоциты пациентов с ИТП «распознают» CagA при реакции иммуноблоттинга, а тромбоциты пациентов без ИТП – нет [382]. Изучено перекрестное взаимодействие моноклонального антитела против уреазы

В (UreB) *H. pylori* с поверхностным гликопротеином тромбоцитов GPIIb/IIIa, иммунный ответ на UreB может тоже участвовать в патогенезе ИТП [383]. Таким образом, перекрёстно реагирующие антитела против *H. pylori* могут присутствовать у пациентов с ИТП, но их патогенетическая роль до конца неясна.

В качестве ещё одного механизма рассматривается хроническое течение инфекции *H. pylori*, которая может неспецифически воздействовать на иммунную систему хозяина, стимулируя приобретенные иммунные ответы через выработку аутоантител. Показано, что уреаза *H. pylori* способна инициировать аутоиммунные реакции путем активации субпопуляции В-1 клеток, однако это не объясняет развитие специфичного для гликопротеинов тромбоцитов при ИТП аутоиммунного ответа [384]. Более того, отсутствуют различия в продукции неспецифических аутоантител (антинуклеарных, антимикросомальных, антигладкомышечных) при ИТП у лиц с *H. pylori* и без них [385].

Предложена модель «патогенной петли» (a “pathogenic loop” model) или «порочного круга»: появление антитромбоцитарных аутоантител у больных ИТП.

Макрофаги ретикулоэндотелиальной системы «захватывают» тромбоциты через Fcγ-рецепторы, и «передают» тромбоцитарные антигены (гликопротеиды) на Т-клетки (CD4+), которые, в свою очередь, будучи активированными, стимулируют В-клетки на выработку антитромбоцитарных антител, связывающихся в результате с циркулирующими тромбоцитами, тем самым замыкая «патогенную петлю». После успешной эрадикации *H. pylori* антитромбоцитарные антитела элиминируются, разрывая «патогенную петлю» [386]. В случаях эрадикации наблюдалось подавление фенотипа активированного моноцита, затем уменьшались антитромбоцитарные аутоантитела и возрастало количество тромбоцитов. Таким образом, *H. pylori* может модулировать баланс Fcγ-рецепторов моноцитов/макрофагов в пользу активации рецепторов Fcγ [387, 388].

Множество работ посвящены определению особенностей ИТП, ассоциированной с *H. pylori* [389, 390, 391, 392]. Показано, что пациенты с ИТП, инфицированные *H. pylori*, достоверно старше, чем неинфицированные пациенты, но это может объясняться тем, что распространенность инфекции *H. pylori* увеличивается с возрастом у населения в целом [393]. К настоящему моменту не идентифицированы демографические, клинические, генетические или иммунологические характеристики, уникальные для пациентов ИТП, инфицированных *H. pylori*. Высказываются предположения о существовании по меньшей мере двух подгрупп пациентов с ИТП, инфицированных *H. pylori*. В первом варианте речь идет о патогенетической коморбидности:

***H. pylori* и патология полости рта**

Полость рта является частью переднего отдела желудочно-кишечного тракта. Согласно литературным данным, *Helicobacter pylori* (HP) попадает в желудочно-кишечный тракт алиментарным путем, поэтому в последнее время ведутся споры о том, является ли полость рта резервуаром HP, участвующих в передаче инфекции, или представляет

вторичная ИТП в следствие *H. pylori* с увеличением количества тромбоцитов после эрадикации инфекции. Во втором варианте – полиморбидность, когда первичной ИТП сопутствует инфекция *H. pylori*.

Традиционные методы лечения ИТП включают иммунодепрессанты, тромбопоэтические средства, в ряде случаев решается вопрос о спленэктомии. Диагностика и эрадикация при выявлении *H. pylori* рекомендована Маастрихтскими соглашениями всем пациентам с ИТП [394, 395].

В российских клинических рекомендациях 2021 года по лечению ИТП для взрослых у пациентов с отягощенным анамнезом или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется диагностика *H. pylori* любым методом для исключения одной из причин тромбоцитопении с последующим проведением эрадикационной терапии (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 3) [378].

В настоящее время предложены предикторы благоприятного «ответа» (течения) ИТП после успешной эрадикационной терапии. К ним относятся:

- более короткий анамнез [396, 397];
- лёгкая и средняя степень тяжести ИТП, но не тяжёлая [398, 399];
- возраст менее 65 лет при верификации диагноза ИТП [396];
- более высокий исходный уровень тромбоцитов (более $30 \times 10^9/\text{л}$) [396];
- отсутствие предшествующей или сопутствующей терапии кортикостероидами [400, 401, 402];
- наличие гаплотипа HLA-DQB1*03 [389];
- гистологические признаки атрофии в теле желудка [403].

Сведения о влиянии наличия антител к CagA на прогноз повышения уровня тромбоцитов противоречивы, а наличие антитромбоцитарно специфичных α-GPIb аутоантител предсказывает устойчивость к эрадикационной терапии *H. pylori* [380, 387, 397].

Таким образом, и генетический фон макроорганизма, и бактериальные факторы, регулирующие уровень воспалительного ответа на инфекцию *H. pylori*, могут использоваться для прогнозирования успешности эрадикационной терапии для лечения ИТП. Однако, несмотря на имеющуюся доказательную базу, вопрос о причинно-следственной связи между ИТП и инфекцией *H. pylori* продолжает активно изучаться. Некоторые исследования демонстрируют противоречивые данные [404]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания патогенеза ИТП, ассоциированной с *H. pylori* для разработки новых терапевтических подходов при ИТП [405].

собой очаг повторного заражения после эрадикации бактерии.

Основанием для этих предположений служит некоторая общность патогенетических механизмов развития и прогрессирования язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки и заболеваний полости рта. Так, согласно данным

систематического обзора [1], вероятность обсеменения слизистой оболочки как полости рта, так и желудка НР, вдвое больше у людей, страдающих воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта в сравнении с лицами без таковой.

При наличии язвенной болезни и подтверждения наличия *H. pylori* в желудке необходимо исследовать также полость рта, в частности состояние пародонта и его микрофлоры. Для быстрой и точной идентификации *H. pylori* и непосредственно пародонтопатогенных бактерий в материале из пародонтальных карманов и слизистой оболочки полости рта применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Преимуществом этой методики являются высокая специфичность, быстрота, отсутствие необходимости наличия живых микробов [406]

При приеме антибиотиков возможно развитие кандидоза слизистой оболочки полости рта, обусловленное биологическим действием препаратов. Использование в схеме эрадикации хеликобактерной инфекции 1-й линии кларитромицина предполагает возможность развития нарушения вкуса (искажение и изменение восприятия вкуса); глоссита, стоматита, изменения цвета языка и цвета зубов (в большинстве случаев обратимое). Обесцвечивание зубов обычно восстанавливается профессиональной чисткой у стоматолога

Эрадикация НР в полости рта служит важным звеном вторичной профилактики как язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, так и воспалительных заболеваний пародонта.

Использование геля «Метрогил дента профессиональный» позволяет сократить сроки наступления стабилизации воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта и способствует эрадикации НР в полости рта [407].

Однако следует учитывать, что при назначении схемы эрадикации 2-й линии предполагается появление возможных побочных эффектов метронидазола и тетрациклина со стороны органов и тканей полости рта.

Так, прием метронидазола может сопровождаться изменением вкусовых ощущений, металлическим привкусом во рту, сухостью во рту, возможно развитие глоссита и стоматита. Применение тетрациклина, кроме общеизвестного необратимого изменения цвета зубов у детей в период их развития, предполагает возможность появления сухости во рту, глоссита, сухость во рту и стоматит. При использовании антибиотиков резерва – рифабутина и рифампицина возможно красно-коричневое окрашивание языка, слюны и других биологических жидкостей организма [408, 409]

Обследование 63 больных хроническим генерализованным пародонтитом путем соскоба эпителия десневых стенок пародонтальных карманов, фиброгастроуденоскопии с многозональной биопсией и забора материала из прямой кишки мягким урологическим зондом с последующим приготовлением цитологических мазков и исследованием их иммуноцитохимическим методом выявило у 50 пациентов (80% случаев) присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка

(преимущественно в спиралевидной, реже – в кокковой форме) и пародонтальных карманах (чаще в кокковой форме, лишь в единичных случаях – в спиралевидной, при высокой обсемененности друзами грибов рода *Candida*), а у 15 пациентов – наличие кандидоза пищевода. Рекомендуется совместное с врачом-гастроэнтерологом проведение курса лечения, направленного на ликвидацию пародонтальных карманов путем оперативного вмешательства и эрадикацию НР на всем протяжении пищеварительного тракта с одновременным назначением фунгицидной терапии [410].

Хеликобактериоз органов пищеварения диагностируется нередко с большим запозданием. Так, у обследованных на патологию полости рта студентов 18–20 лет частота выявления латентной инфекции *Helicobacter pylori* составила 79,7%, в то время как частота верифицированной гастродуоденальной патологии составила всего 1,16%.

Стоматологический статус *Helicobacter pylori*–инфицированных пациентов отличался высокой интенсивностью кариеса зубов, высокой кариесогенностью зубного налета, неудовлетворительным уровнем индивидуальной гигиены полости рта, выраженным воспалением тканей пародонта, смещением рН ротовой жидкости в кислую сторону. Медико-социальный статус пациентов молодого возраста с хеликобактериозом характеризуется преобладанием питания в общественных местах, привычкой к курению и тенденцией к увеличенному индексу массы тела [411].

Проведенные исследования слизистой оболочки желудка и полости рта у пациентов с язвенной болезнью и рецидивирующим афтозным стоматитом показали схожие клинические и гистологические результаты, а обнаружение НР в афтах полости рта подтверждает идею о корреляции между этими двумя заболеваниями. При этом согласно литературным данным, источником *H. pylori* в полости рта является поддесневой налет и/или экссудат из пародонтальных карманов. Кроме того, согласно результатам мета-анализа 2023 года, между заболеваниями пародонта и инфекцией *Helicobacter pylori* существует очевидная взаимосвязь. Зубной налет и пародонтальные карманы, образующиеся в следствие развития хронического пародонтита, могут являться резервуарами для *H. pylori* и вызвать рецидив язвенной болезни с течением времени. Наличие этого микроорганизма во рту также может увеличить степень потери пародонтального прикрепления и привести к более тяжелой степени поражения пародонта. С этими данными соотносятся результаты мета-анализа 2019 года, указывающие на то, что наличие *H. pylori* в полости рта увеличивает риск развития хронического пародонтита в 3,42 раза.

Согласно результатам метаанализа, распространенность коинфекции желудка и зубного налета *H. pylori* составила 49,7%, вероятность выявления инфекции *H. pylori* в полости рта у пациентов с язвенной болезнью была в 2,31 раза (95% ДИ: 1,99–2,68) выше, чем у пациентов без указанного заболеваний.

Наряду с этим, существуют убедительные данные, указывающие на то, что у пациентов с язвенной

болезнью проведение пародонтологического лечения (по показаниям) наряду с эрадикационной терапией значительно снижает риск персистенции *H. pylori* в желудке на 63% (0,37 [95% ДИ 0,21–0,64], $p = 0,0004$) [5], а также повышает эффективность системной эрадикационной терапии *H. pylori*,

Рекомендации для поддержания здоровья полости рта у пациентов, страдающих язвенной болезнью:

1. Пациентам, страдающим язвенной болезнью, с целью выявления возможной патологии пародонта, рекомендовано проведение микробиологического исследования десневой жидкости на предмет наличия инфекции *H. pylori*.

Комментарий: Согласно данным литературы [1] вероятность обсеменения слизистой оболочки, как полости рта, так и желудка, вдвое больше у людей, страдающих пародонтитом в сравнении с лицами без патологии пародонта. При этом согласно литературным данным, источником в полости рта является поддесневой налет и/или десневая жидкость.

2. Пациентам, страдающим язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки рекомендована консультация врача-стоматолога-пародонтолога. В случае выявления патологии пародонта, пациентам с язвенной болезнью,

***H. pylori* и сиаладеноз околоушных желез**

Сиаладеноз околоушных слюнных желез в 50,82% случаев является следствием патологии желудочно-кишечного тракта.

Клинически проявляется гипосаливацией с развитием гипертрофии органа.

Лечение *H. pylori*-инфекции направлено на достижение эрадикации при помощи различных схем терапии, в состав которых входит ингибитор протонной помпы (ИПП).

Механизм его действия связан с влиянием на протонную помпу, которая расположена и в эндотелии сосудов гладкой мускулатуры, в том числе окружающих ацинусы сиаладеноза околоушных слюнных желез. Важной функцией паротидного секрета является защитная, реализуемая посредством синтезирования в протоковой системе желез секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Таким образом, изучение клинического течения сиаладеноза ОУСЖ под влиянием схем эрадикационной терапии является актуальной проблемой.

В 2021–2023 гг. было обследовано 80 пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез и *H. pylori*-инфекцией ЖКТ, которые в зависимости от применяемых схем эрадикации были разделены на группы: I – 25 человек (45,81 ± 6,39 лет), получавших квадротерапию (ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг по

***H. pylori* и панкреатит**

Наличие хеликобактериоза было обнаружено у больных, оперированных по поводу с гнойным холангитом.

отягощенной заболеванием пародонта рекомендовано проведение пародонтологического лечения с целью повышения эффективности основного заболевания.

Комментарий: Согласно данным литературы [7, 8, 9] комплексный подход к лечению язвенной болезни, включающий проведение пародонтологического лечения (по показаниям) повышает эффективность лечения язвенной болезни, направленного на эрадикацию *H. pylori*, снижает вероятность рецидива *H. pylori* в желудке и увеличивает сроки ремиссии в сравнении с самостоятельным проведением терапии язвенной болезни.

3. Для повышения эффективности системной эрадикационной терапии *H. pylori*, пациентам, страдающим язвенной болезнью в сочетании с хроническим пародонтитом, рекомендовано включение терапии хронического пародонтита в общую стратегию лечения.

Комментарий: согласно данным литературы [6, 10, 11], проведение пародонтологического лечения наряду с традиционной системной эрадикационной терапией повышает эффективность эрадикации *H. pylori* в желудке с коэффициентом 4,11 ($P = 0,01$) и снижает вероятность рецидива инфекции *H. pylori* в желудке с коэффициентом риска 5,36 ($P = 0,0002$) [412–422]

2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг по 4 раза в день); II – 55 лиц (47,79 ± 7,15 лет), применяющих стандартную тройную терапию (ИПП в удвоенной дозе, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг по 2 раза в сутки). Группой контроля служили 20 практически здоровых человек в возрасте 26,46 ± 4,12 лет.

Всем исследуемым проводили комплексное стоматологическое обследование околоушных слюнных желез с использованием анкетирования, сиалометрии, а также определяли концентрацию sIgA в паротидном секрете.

У пациентов, получавших квадротерапию, после эрадикации секреторная функция околоушных слюнных желез снизилась в 1,2 раза ($p = 0,0480$), концентрация sIgA – в 1,2 раза ($p = 0,0350$), по сравнению с исходными данными. У пациентов II группы, получавших тройную схему лечения, к 14 дню эрадикации показатели сиалометрии были достоверно снижены в 3,6 раза ($p = 0,0020$), уровень sIgA – в 1,8 раз ($p = 0,0060$), в сравнении с результатами до эрадикации.

Пациентов с хеликобактериозом органов пищеварения следует направлять на консультацию к врачу-стоматологу с целью диагностики сиаладеноза околоушных слюнных желез, что следует учитывать при назначении схемы эрадикационной терапии [423].

Учитывая тесную анатомо-физиологическую связь желчных и панкреатических протоков, преваляирование давления в желчевыводящих путях

при обструкции дистального отдела холедоха, не исключали связь Нв-инфекции с возникновением гнойного панкреатита [424]

Болевой синдром значимо чаще отмечен у *H. pylori*-позитивных больных с хроническим панкреатитом (93,2%, $p=0,045$), при этом чаще отмечены эпигастральные боли (30,7% против 12,5% контрольной группы, $p=0,48$).

У больных с хроническим панкреатитом с интенсивным болевым синдромом в 66,7% случаев выявлена комбинация белков p26, p19 и p17 с CagA *H. pylori*.

У больных хроническим панкреатитом с сопутствующим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом уровень гастрина выходил за пределы нормальных значений в 57,1% случаев (группа контроля – 18,2%, $p=0,048$) и был ниже нормы у 42,9% больных. Среднее значение гастрина у больных исследуемой группы было ниже ($3,140 \pm 0,802$ пмоль/л), чем в контрольной группе ($4,833 \pm 1,594$ пмоль/л, $p=0,045$). У больных

с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы уровень гастрина был понижен/повышен в 75% случаев ($p=0,014$). У больных с тяжелым хроническим панкреатитом значимо чаще уровень гастрина не соответствовал норме ($p=0,041$). CagA VacA-позитивные штаммы статистически значимо чаще выявлены у больных с алкогольным хроническим панкреатитом и коррелируют с тяжестью заболевания.

Инфекция *Helicobacter pylori* вносит вклад в разнообразие клинических проявлений у больных с хроническим панкреатитом. *Helicobacter pylori* – позитивный статус у больных с хроническим панкреатитом ассоциирован с более интенсивной кислотопродукцией в желудке, стимулируемой гастрином. Тяжесть морфологических изменений при хроническом панкреатите, а также внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы коррелирует с CagA-позитивными штаммами *Helicobacter pylori* и колебаниями уровня гастрина в межпищеварительном периоде [425]

***H. pylori* и сахарный диабет**

Имеются доказательства, что больные сахарным диабетом, в первую очередь 2 типа (СД2), относятся к группе риска по инфицированию *H. pylori*. Этот риск обусловлен метаболическими, моторными нарушениями в гастродуоденальной зоне, дефектами в противоинфекционном иммунитете [426]. Высокий процент инфицирования *H. pylori* больных СД2 и язвенной болезнью установлен в случае инсулинозависимой формы СД2 – 61,4%, в отличие от не получающих инсулин – 42,6% [427]. Имеются данные, что антихеликобактерная терапия больных СД с использованием традиционных схем лечения первой линии недостаточно эффективная, со степенью эрадикации от 50 до 62% [428]. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность двух 14-дневных схем первой линии эрадикации *H. pylori*: стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотиком *S. boulardii* и сочетанной терапии с добавлением пробиотика *S. boulardii*. Частота эрадикации *H. pylori* достигала 94,1% и 97,2% соответственно. При лечении представленными схемами имел место самый низкий процент нежелательных явлений по сравнению с традиционной тройной схемой эрадикационной терапии. Схемы лечения, включающие только омепразол или рабепразол, амоксициллин и кларитромицин, имели недостаточную эффективность эрадикации *H. pylori* от 68% до 80%. [429] Таким образом в состав антихеликобактерной терапии у больных СД2 в сочетании с хроническими гастродуоденальными

заболеваниями рекомендуется в схемах первой линии включать ИПП, амоксициллином и кларитромицином, препаратов висмута трикалия дицитрата или метронидазола, а так же пробиотика *S. boulardii*. Длительность терапии должна составлять 14 дней.

Получены доказательства того, что назначение больным СД2 и хроническими гастродуоденальными заболеваниями схем антихеликобактерной терапии, включающих помимо ИПП, амоксициллина и кларитромицина, метронидазол и *S. boulardii*, приводило к эрадикации в 78,3% синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), если он был исходно у этих пациентов [429].

Контроль за эффективностью лечения хеликобактериоза у больных СД2 должен осуществляться по правилам и методам, определенных для общей популяции.

Схемы второй и третьей линий эрадикации *H. pylori* для больных СД2, в условиях отсутствия клинических исследований, должны подбираться индивидуально, согласно актуальным клиническим рекомендациям.

Эффективность и безопасность эрадикационной терапии 1-й линии позволяют рекомендовать четырехкомпонентную терапию на основе висмута для использования у пациентов с СД [430].

Учитывая, что нет доказательных исследований по лечению *H. pylori* у больных сахарным диабетом 1 типа, следует рекомендовать для них, принятые для общей популяции, схемы эрадикации.

Эрадикация и предстоящее хирургическое вмешательство

Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* должна быть рекомендована пациентам перед любым, в том числе и бариатрическими вмешательствами, выбор схемы эрадикации осуществляется согласно международному руководству по лечению *H. pylori* (Маастрихтский консенсус VI, 2020).

Контроль эффективности эрадикационной терапии (уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C и анализ кала на антиген *H. pylori*)

может проводиться не ранее чем через четыре недели после окончания приема антибактериальных препаратов и препаратов висмута и не менее чем через две недели после окончания приема ИПП и может быть проведен в послеоперационном периоде [431].

Исследовали 256 больных, которым проводилась только антисекреторная или «тройная» противоязвенная терапия. Больные контрольной

и основной группы были оперированы экстренно по поводу перфорации язвы (238 чел) или гастродуоденального язвенного кровотечения (103 больных). Через 2 года после операции в группе, получавшей антихеликобактерную терапию, язва рецидивировала у 5 (5,9%), а у не получавших – 73

***H. pylori* и оперированный желудок**

Проблема хеликобактериоза у больных с резецированным желудком до настоящего времени остается одной из наименее изученных. Если эпидемиологические и клинические исследования позволили установить, что инфекция *H. pylori* представляет собой ведущую причину гастрита, язвенной болезни и рака желудка, то ее роль в развитии язвы и рака культуры желудка до сих пор окончательно неясна. [433, 466]. По данным различных авторов уровень инфицирования *H. pylori* в культе желудка в различных странах варьирует от 8,7% до 65,1% [434, 435, 436, 437, 438].

Уменьшение частоты инфицирования *H. pylori* культуры желудка может быть обусловлено снижением выживаемости микроорганизма вследствие билиарного рефлюкса, приводящего к повышению рН содержимого желудка, антибактериального действия желчи развития атрофии слизистой оболочки культуры желудка [439, 440]. При послеоперационных изменениях среды желудка чувствительные для инфекции *H. pylori* участки слизистой могут переместиться из антрального отдела в проксимальный остаточный отдел желудка (дно и тело желудка) [435, 440].

Снижение частоты инфицирования *H. pylori* отмечается с годами после резекции желудка. Наиболее высокий уровень обсеменения *H. pylori* наблюдается в течение первого года после хирургического вмешательства и значительно уменьшается спустя 10–15 лет после операции [441, 442, 443]. По данным исследования Miyashita T, 2013, спонтанное снижение распространенности колонизации *H. pylori* было обнаружено после частичной гастрэктомии без дополнительной эрадикационной терапии через 1–15 лет у 29,5% больных; 16–30 лет – у 13,6%; и > 31 год – у 10% пациентов [444]. Несмотря на то, что самопроизвольная элиминация *H. pylori* обнаруживается у части пациентов, перенесших резекцию желудка, у них может возникать повторное инфицирование путем орально-оральной, фекально-оральной и желудочно-оральной передачи [435, 445].

Гистологическое исследование является золотым стандартом диагностики *H. pylori* после частичной гастрэктомии. ¹³C-мочевинный дыхательный тест дает более низкую диагностическую точность, по сравнению с данным методом [437, 446, 447, 448]. Кроме того, поскольку при проведении уреазного дыхательного теста с мочевиной, меченой ¹³C – мочевина быстрее проходит через остаточный желудок, тест может давать ложно отрицательные результаты [466]. В тоже время по результатам опубликованного в 2021 г. метаанализа 10 исследований, охватившего в общей сложности 1065 пациентов с частичной резекцией желудка, исследователи высказали мнение о достаточной точности ¹³C – мочевинного дыхательного теста у данной категории больных [449].

Учитывая все сложности, связанные с проведением гистологического исследования и ¹³C-мочевинного

(28,5%). При исследовании пролеченной группы через 3 года рецидив язвы выявлен у 9 (10,6%) больных, в то время в группе не получавшей эрадикационной терапии в раннем послеоперационном периоде через полгода после операции рецидив язвы возник у 37 (28,9%) больных [432].

дыхательного теста у больных с культурой желудка, по мнению ряда авторов, тест на антиген *H. pylori* в стуле является надежным неинвазивным диагностическим инструментом у больных после частичной гастрэктомии [450, 466].

Имеются немногочисленные исследования по вопросу о резистентности *H. pylori* к антибиотикам у пациентов с резекцией желудка. Данная проблема требует дальнейшего изучения [435, 452, 456]. Согласно данным Li L. с соавт., наиболее высокая резистентность *H. pylori* в оставшемся желудке наблюдалась к метронидазолу и достигала 100%. В связи с этим данный препарат не рекомендуется в качестве эмпирического лечения первой линии для послеоперационных пациентов. Выявленные показатели резистентности к кларитромицину и левофлоксацину в культе желудка составляли более 20% [440]. В имеющихся исследованиях традиционная терапия первой линии, применяемая в медицинской практике оказалась менее эффективной для лиц с культурой желудка, по сравнению с обычными пациентами [453, 454].

Квадротерапия, содержащая препарат висмута, увеличивает частоту эрадикации *H. pylori* на 8–14% [455]. Хороший эффект от квадротерапии был получен у пациентов, которым дополнительно рекомендовали проводить прием препаратов в левом боковом горизонтальном положении, что, по мнению авторов исследования, является относительно безопасным, эффективным, экономичным и практичным способом эрадикации *H. pylori* у лиц с оперированным желудком. Эта рекомендация связана с тем, что при пероральном приеме сокращается время пребывания препаратов в культе желудка, а также время всасывания в проксимальном кишечнике, в связи с чем может не достигаться эффективная концентрация противомикробных средств, что влияет на эффективность лечения [456].

Хроническая инфекция *H. pylori* является основным фактором риска развития рака желудка. Это правило сохраняется для лиц после резекции желудка [457, 458]. Большинство исследователей считают, что оставшийся желудок является предраковым состоянием, и эрадикация *H. pylori* у пациентов с культурой желудка так же важна, как и у лиц без резекции [434, 456, 457, 459]. Также установлено, что эрадикация *H. pylori* после эндоскопической резекции рака желудка может снизить риск развития метакронного рака желудка [436, 460]. Кроме того, эрадикация *H. pylori* может улучшить возможные предраковые изменения желудка, такие как атрофия и кишечная метаплазия культуры желудка, что снижает риск канцерогенеза [461, 462].

В соответствии с руководящими принципами Маастрихтского V/Флорентийского соглашения, по общему мнению, *H. pylori*-положительным пациентам, перенесшим резекцию желудка по поводу его

неоплазии, следует предложить эрадикационную терапию [130, 440].

Одним из частых поражений культи желудка по данным эндоскопии является пептическая язва анастомоза, которая возникает у 0,6% до 16% пациентов

[433, 463, 464, 465, 466]. Большинство исследователей считают, что пациенты с анастомозом Бильрот II более склонны к развитию эндоскопических изъязвлений, чем пациенты с Бильрот I, вероятно, из-за более выраженного билиарного рефлюкса [466, 467].

***H. pylori* и неалкогольная жировая болезнь печени**

В настоящее время имеются доказательства, что у пациентов с инфекцией *H. pylori* наблюдается повышенный риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [468, 469].

В метаанализ Wei L. и соавт. (2021 г.) было включено 17 исследований с участием 91 958 человек. Метаанализ данных перекрестных исследований и исследований «случай-контроль» показал, что инфекция *H. pylori* была связана с повышенным риском распространенности НАЖБП ($n=15$; с участием 74 561 человека среднего возраста; ОШ 1,38, 95% ДИ 1,23–1,55, $I^2=86,8\%$, $p<0,001$). Метаанализ данных продольных исследований показал, что инфекция *H. pylori* также была связана с увеличением заболеваемости НАЖБП ($n=2$; с участием 17 397 человек; ОШ 1,21, 95% ДИ 1,01–1,44, $I^2=6,5\%$, $p=0,301$) [470].

Метаанализ Ma Z. и соавт. (2022 г.) включал 25 исследований с участием 107 306 участников. Положительные ассоциации между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП были обнаружены как для азиатских (ОШ=1,30, 95% ДИ: 1,13–1,49, $p<0,01$; $I^2=94,30\%$, $p<0,01$), так и для неазиатских популяций (ОШ=1,42, 95% ДИ: 1,04–1,94, $p=0,03$; $I^2=44,90\%$, $p=0,09$). Более того, аналогичные результаты наблюдались в группе азиатских женщин (ОШ=1,31, 95% ДИ: 1,17–1,46, $p<0,01$; $I^2=46,30\%$, $p=0,07$), но не в группе азиатских мужчин. Анализ подгрупп азиатской популяции показал, что существуют различия во взаимосвязи между методами диагностики НАЖБП ($p<0,01$) и дизайном исследования ($p<0,01$). Однако результаты анализа подгрупп и чувствительности показали, что ассоциация для неазиатского населения была недостаточно стабильной [471].

Систематический обзор и метаанализ Heydari K. и соавт. (2022 г.) в которые вошли все когортные исследования, опубликованные до 2020 г., исследования «случай-контроль» и перекрестные исследования, в которых изучался риск развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Проанализированы 22 статьи с = 33 711 пациентов, инфицированных *H. pylori*, и 83 406 контроля, метаанализу было подвергнуто 20 исследований. Метаанализ показал, что вероятность развития НАЖБП увеличивается на 27% у лиц с инфекцией *H. pylori* (общее ОШ=1,27, 95% ДИ: 1,17–1,33). После корректировки ОШ с учетом потенциальных искажающих факторов метаанализ показал 22%-ное увеличение развития НАЖБП у пациентов с инфекцией *H. pylori* (скорректированное ОШ=1,22, 95% ДИ: 1,09–1,35). По данным анализа подгрупп, факторами, обусловившими высокую гетерогенность, были регион исследования, размер выборки и метод диагностики *H. pylori*. Метаанализ выявил повышенный риск развития НАЖБП у пациентов, инфицированных *H. pylori* и является серьезным фактором риска у пациентов, предрасположенных к НАЖБП [472].

Метаанализ Xu G. и соавт. (2023 г.), в который были включены 34 исследования с 218 573 участниками продемонстрировал, что согласно нескорректированным данным 26 перекрестных исследований и 3 исследований «случай-контроль», инфекция *H. pylori* была значимо связана с наличием НАЖБП (ОШ=1,26, 95% ДИ=1,17–1,36, $p<0,001$). Согласно скорректированным данным 15 перекрестных исследований и 1 исследования «случай-контроль», инфекция *H. pylori* была значимо связана с наличием НАЖБП (ОШ=1,25, 95% ДИ=1,08–1,44, $p<0,001$). По сравнению с контрольной группой без НАЖБП, пациенты с умеренной (ОШ=1,67, 95% ДИ=1,17–2,39, $p=0,005$) и тяжелой (ОШ=1,71, 95% ДИ=1,30–2,24, $p<0,001$) НАЖБП, но не у пациентов с легкой НАЖБП (ОШ=1,14, 95% ДИ=0,9–1,45, $p=0,286$) наблюдалась значительно более высокая доля инфекции *H. pylori*. Связь инфекции *H. pylori* с возникновением НАЖБП была статистически значимой на основании скорректированных данных 3 когортных исследований (ОР=1,18, 95% ДИ=1,05–1,34, $p=0,007$), но не на основе нескорректированных данных 3 когортных исследований. исследования (ОР=1,41, 95% ДИ=0,80–2,48, $p=0,237$) [473].

Как известно, наиболее цитотоксичным антигеном *H. pylori* является цитотоксин-ассоциированный гена А (CagA). В исследовании Kang S.J. и соавт. (2018 г.) использовали данные 5 404 участника «Третьего национального обследования здоровья и питания», проведенного с 1988 по 1994 гг. НАЖБП определялась методом УЗИ, при отсутствии других известных причин заболеваний печени и значительного употребления алкоголя. Антитела к *H. pylori* и CagA участников измеряли с использованием *H. pylori* IgG и анти-CagA IgG иммуноферментным анализом. Среди всех участников распространенность НАЖБП была выше в группе *H. pylori*-позитивных субъектов (33,5±1,8%) по сравнению с *H. pylori*-отрицательными субъектами (26,1±1,7%, $p<0,001$). CagA-положительный *H. pylori* не продемонстрировало связи с НАЖБП (ОШ=1,05; 95% ДИ: 0,81–1,37), CagA-отрицательный *H. pylori* при многофакторном анализе продемонстрировал значительную связь с НАЖБП (ОШ=1,30; 95% ДИ: 1,01–1,67), являясь независимым предиктором НАЖБП [474].

Однако обзор 13 клинических исследований, включая 1 двунаправленное менделевское рандомизированное исследование, 2 клинических исследования, а также 10 перекрестных исследований не выявили причинной связи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП [475].

Клинические исследования взаимосвязи *H. pylori* и жировой болезни печени и метаболической дисфункцией не проводились. В эксперименте продемонстрировано, что инфекция

H. pylori у животных, получавших диету с высоким содержанием жиров, усиливала окислительный стресс и перекисное окисление липидов, а гистопатологический анализ ткани печени выявил признаки развития МАЖБП у инфицированных *H. pylori* животных [476].

В настоящее время убедительно показано, что тяжесть НАЖБП связана с инфекцией *H. pylori*. Метаанализ Xu G. и соавт. (2023 г.) не выявил статистически значимой разницы в доле инфекции *H. pylori* между пациентами с легкой НАЖБП и пациентами без НАЖБП (ОШ=1,14, 95% ДИ=0,9–1,45 и $p=0,286$). Гетерогенность была статистически значимой ($I^2=95,1\%$ и $p<0,001$) Метаанализ показал, что доля инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с умеренной НАЖБП, чем у пациентов без НАЖБП (ОШ=1,67, 95% ДИ=1,17–2,39 и $p=0,005$). Гетерогенность была статистически значимой ($I^2=92,7\%$ и $p<0,001$). Поскольку было включено лишь небольшое количество исследований, анализ подгрупп для изучения источников гетерогенности не проводился. Метаанализ показал, что доля инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с тяжелой НАЖБП, чем у пациентов без НАЖБП (ОШ=1,71, 95% ДИ=1,30–2,24 и $p<0,001$). Гетерогенность не была статистически значимой ($I^2=43,7\%$ и $p=0,149$) [477].

Кроме того, инфекция *H. pylori* может рассматриваться как независимый фактор риска прогрессирования НАЖБП. В исследовании, включающим 91 пациента с НАЖБП, диагностированным с помощью УЗИ брюшной полости в В-режиме (*H. pylori* подтверждена дыхательным тестом с мочевиной¹³C), распространенность инфекции *H. pylori* показала значительную разницу между легкой, умеренной и тяжелой НАЖБП, а стеатоз печени с сопутствующей НАЖБП также выявил достоверную разницу между *H. pylori*-положительными и *H. pylori*-отрицательными пациентами ($p<0,01$) [478].

По данным поперечного исследования, включающего 646 пациентов, проведенного в амбулаторных условиях клиник четырех крупных университетских больниц и двух научно-исследовательских и клинических институтов в развивающейся стране инфекция *H. pylori* (по данным оценки антигена в кале) была обнаружена у 538 пациентов (83,3%) пациентов с НАЖБП (по данным УЗИ и Фиброскан), причем у женщин она была выше, чем у мужчин. Авторы сделали заключение, что инфекция *H. pylori* была независимым фактором риска НАЖБП и коррелировала с тяжестью стеатоза печени [478].

В качестве возможных патогенетических механизмов взаимосвязи НАЖБП и *H. pylori* рассматриваются инсулинорезистентность, продукция провоспалительных цитокинов, дислипидемия и нарушения кишечного барьера. В настоящее время нет прямых экспериментальных доказательств того, что инфекция *H. pylori* влияет на развитие и прогрессирование НАЖБП [475]. Поперечное исследование с участием 1 107 участников показало, что у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) наблюдался значительно более высокий уровень распространенности инфекции *H. pylori*, чем

у пациентов без ИР, даже после поправки на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, висцеральную и подкожную жировую ткань, статус курения, потребление алкоголя, пищевые привычки и физическая активность [479].

По данным многофакторного анализа когортного исследования в которое были включены в общей сложности 264 мужчины и 547 женщин *H. pylori*-положительные индивидуумы демонстрировали более высокие показатели наличия артериальной гипертензии, повышенную частоту индекса НОМА-IR > 2,5 и более высокий уровень фактора некроза опухоли- α , чем у пациентов *H. pylori*-отрицательные. Индекс НОМА-IR >2,5, наличие антител к *H. pylori* и уровень были предикторами метаболического синдрома у субъектов < 50 лет. Предполагаемое ОШ развития метаболического синдрома для лиц с *H. pylori* было в 3,717 (95% ДИ = 1,086–12,719) раз выше, чем у лиц без *H. pylori* [480].

У пациентов, инфицированных *H. pylori*, значения глюкозы натощак, инсулина натощак, HbA1c и НОМА-IR значительно снизились после эрадикации *H. pylori* по сравнению с показателями до лечения. Всего в исследование были включены 370 пациентов с успешной эрадикацией. Пациентам с *H. pylori* проводилась стандартная тройная эрадикационная терапия, и исследования глюкозы натощак, инсулина натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) в начале и через 6 месяцев после эрадикационного лечения. Благоприятный эффект эрадикации был более значимым у пациентов с ИМТ ≥ 25 мг/м² ($p<0,05$) [481].

В метаанализ Azami M. С соавт. (2021 г.) было включено 22 исследования с 206 911 участниками. Совокупная оценка ОШ между инфекцией *H. pylori* и метаболическим синдромом в исследованиях «случай-контроль» составила 1,19 (95% ДИ 1,05–1,35; $I^2=0\%$), в когортных исследованиях объединенное ОР составило 1,31 (95% ДИ 1,13–1,51 $I^2=0\%$). Кроме того, исследования случай-контроль показали объединенное ОШ 1,54 (95% ДИ 1,19–1,98; $I^2=6,88\%$) для связи между инфекцией *H. pylori* и резистентностью к инсулину [482].

В систематическом обзоре 7 перекрестных и 2 нерандомизированных открытых исследований потенциальная связь между инфекцией *H. pylori* и резистентностью к инсулину была обнаружена во всех исследованиях, кроме одного [483]. Сделан вывод о том, что хотя данные, по-видимому, указывают на потенциальную связь между инфекцией *H. pylori* и инсулинорезистентностью, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, существует ли причинная связь между ними.

Инфекция *H. pylori* может стимулировать высвобождение провоспалительных цитокинов. Во-первых, инфекция *H. pylori* может стимулировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Во-вторых, инфекция *H. pylori* вызывает снижение уровня адипонектина, который может снижать глюконеогенез и липогенез в печени и, следовательно, может привести к увеличению содержания внутрипеченочного жира и ИР. В-третьих, существует взаимодействие

реципрокного ингибирования между адипонектином и TNF- α с точки зрения их продукции и действия, тем самым усиливая ИР. В-четвертых, инфекция *H. pylori* приводит к повышению уровня фетуина-А, может стимулировать адипоциты и макрофаги к выработке провоспалительных цитокинов и развитию ИР [477].

У пациентов с персистирующей инфекцией *H. pylori* в организме может возникнуть хроническое воспаление низкой степени тяжести и повышенный уровень воспалительного процесса NOD-подобного рецептора белка 3 (NLRP3). Инфламмосомы и воспалительные цитокины секретируются *H. pylori*-инфицированными эпителиальными клетками желудка, а также слизистыми и циркулирующими моноцитами, достигая печени через систему кровообращения. NLRP3 и IL-1 β участвуют во всем процессе воспаления печени, включая ИР и фиброз печени [484].

Клинические исследования показали, что инфекция *H. pylori* влияет на метаболизм липидов. Связь инфекции *H. pylori* с изменениями липидного профиля впервые была отмечена в 1996 г. у финнов, где уровни сывороточного холестерина (С) и триглицеридов были значительно выше у мужчин, инфицированных *H. pylori* [485]. С тех пор было проведено несколько исследований на разных популяциях, подтверждающих эти находки [486–492]. Два исследования продемонстрировали положительную корреляцию между степенью воспаления слизистой оболочки и уровнем липидов [493, 494]. Обсуждаемыми механизмами этой взаимосвязи являются эффекты хронического системного воспалительного ответа, опосредованные инфекцией *H. pylori*. Кроме того, инфекция *H. pylori* влияет на кишечный барьер и микробиоту кишечника, влияя на метаболизм липидов, обусловленный пищей. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) являются переносчиками триглицеридов, синтезируемых печенью, к периферическим органам или кровообращению. Когда выработка липидов в печени чрезмерна, и транспортная способность ЛПОНП не соответствует, стеатоз печени и липотоксичность вызываются накоплением триглицеридов в печени. С другой стороны, это вызывает дислипидемию [475]. Циркулирующие ЛПОНП значительно выше у пациентов, инфицированных *H. pylori*, чем у неинфицированных, что может быть косвенным результатом ИР, вызванной инфекцией *H. pylori*, или стрессом эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах.

Показано, что инфекция *H. pylori* влияет на барьерную функцию кишечника. Дисфункция кишечного барьера приводит к (1) увеличению кишечной проницаемости, кишечным бактериям и их метаболитам (таким как диметиламин, триметиламин) и липополисахаридам (ЛПС) в печени, вызывая воспалительную реакцию печени, повреждение гепатоцитов и фиброз печени [495]; (2) эпителиальные клетки кишечника выделяют воспалительные цитокины, способствующие НАЖБП [496] и (3) дисфункция всасывания питательных веществ в кишечнике и метаболических веществ, например, таких как дефицит холина.

Хроническое воспаление низкой степени тяжести, вызванное инфекцией *H. pylori*, может привести к местным и системным последствиям. Локальное воспаление слизистой оболочки желудка может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, которые увеличивают проницаемость кишечника и доступ к портальному кровообращению [497]. *H. pylori* и другие бактерии и токсины, а также цитокины могут напрямую влиять на паренхиму печени. Клиническое исследование, сопоставленное с полом участников, возрастом, ИМТ, потреблением алкоголя, курением, использованием ингибиторов протонной помпы, историей язвенной болезни и диетическими привычками, показало, что инфекция *H. pylori* связана с изменениями в фекальной микробиоте и увеличением общего разнообразия фекальные микробы [498]. Нагрузка антигена *H. pylori* была отрицательно связана с четырьмя родами *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Fusicatenibacter* и *Alistipes*, что приводит к развитию провоспалительной и метаболически токсичной кишечной среды, дисфункции кишечного барьера, воздействию на печень факторов питания и микробиоты и прогрессированию НАЖБП [499].

Инфекция *H. pylori* может являться модифицируемым фактором риска для профилактики или лечения НАЖБП. Влияние эрадикационной терапии на риск возникновения НАЖБП оценивалось в ретроспективном когортном исследовании с участием 3780 взрослых, у которых исходно не было НАЖБП, но которые были инфицированы *H. pylori*. В течение среднего периода наблюдения 7,9 лет у 1294 участников развилась НАЖБП. В многомерной модели, скорректированной с учетом возраста, пола, ИМТ, статуса курения, употребления алкоголя и метаболических переменных, в группе с *H. pylori*, которым не проводилась эрадикационная терапия наблюдался более высокий риск развития НАЖБП, чем в группе с проведенной эффективной эрадикацией (ОР=1,36); 95% ДИ, 1,18–1,56). Был сделан вывод о том, что эрадикация *H. pylori* может быть связана со снижением риска развития НАЖБП [500].

Несколько исследований оценили взаимосвязь инфекции *H. pylori* и НАЖБП до и после эрадикации *H. pylori*. Одно из первых исследований, проведенных в 2013 г., в которое было включено 100 пациентов с *H. pylori*, диспепсией и стеатозом печени через 24 месяца после проведенной эрадикационной терапии (пациенты в группе лечения получали квадротерапию омепразолом 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллином 1 г 2 раза в сутки, субцитратом висмута 240 мг 2 раза в сутки и кларитромицином 500 мг 2 раза в сутки в течение двух недель). Согласно результатам этого исследования, эрадикация *H. pylori* сама по себе не влияла на выраженность стеатоза печени, липидный профиль, инсулинорезистентность и антропометрические показатели у пациентов с диспепсией и НАЖБП [501].

Polyzos S.A. и соавт. (2013 г.) провели 12-месячное проспективное исследование, в котором 13 пациентов с НАЖБП, подтвержденные биопсией печени, были отобраны и разделены

на *H. pylori*-положительную группу и *H. pylori*-отрицательную группу. *H. pylori*-положительную группу лечили эрадикационной терапией, а для оценки эффективности эрадикационного лечения *H. pylori* использовали стеатоз печени, оценку фиброза НАЖБП и индекс HSENSI (гомоцистеин, сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансминаза, скорость оседания эритроцитов, индекс неалкогольного стеатогепатита). Эрадикация *H. pylori* не оказала долгосрочного влияния на стеатоз печени, но улучшила показатель фиброза НАЖБП и индекс HSENSI [502]. Ограничения исследования включали оценку фиброза неинвазивным методом и очень небольшой размер выборки.

В другом исследовании 200 пациентов с НАЖБП, у которых был положительный результат теста на инфекцию *H. pylori*, были рандомизированы в группу лечения эрадикации *H. pylori* или в контрольную группу. Через 1 год после проведенного эрадикационного лечения было отмечено снижение метаболических показателей, таких как уровень глюкозы в крови натощак, гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR, триглицериды, индекс массы тела и значения параметров контролируемого затухания, которые были более выражены в группе, которым проводилась эрадикационная терапия. Кроме того, значительно снизились такие маркеры, как высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), а также интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Был сделан вывод о том, что инфекция *H. pylori* может участвовать в возникновении и развитии НАЖБП за счет влияния на воспалительные факторы. Таким образом, диагностика на наличие инфекции *H. pylori* у пациентов с риском НАЖБП может быть полезной [503].

В исследовании с участием 369 здоровых пациентов с нормальным весом и без НАЖБП, наблюдаемых в течение 2 лет, 127 пациентов были *H. pylori*-положительными и прошли лечение после 2-летнего периода наблюдения, из

***H. pylori* и ГЭРБ**

Сочетанное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии (ФД) встречается как минимум у трети пациентов. При этом сочетанная функциональная патология ЖКТ изменяет клиническую картину ГЭРБ [506].

Описана отрицательная коморбидность между *H. pylori* и ГЭРБ, воспалительными заболеваниями кишечника и бронхиальной астмой [507, 508].

Кросс-секционное исследование 1 007 больных с синдромом диспепсии, проходивших видеоэзофагогастродуоденоскопию с биопсией и гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка по системе OLGa, показало связь между *H. pylori* и ГЭРБ. Оценивались возраст, пол, избыточная масса тела, курение сигарет, наличие инфекции *H. pylori* у пациентов и стадия гастрита. Результаты исследования показали значимое уменьшение частоты ГЭРБ у пациентов при выявлении инфекции *H. pylori* на 4% (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,49–0,94; $p=0,041$). Риск развития ГЭРБ был

которых у 13,5% развилась НАЖБП в течение этого периода, тогда как *H. pylori* не наблюдалась. У пациентов, отрицательных по *H. pylori*, развилась НАЖБП. После эрадикации *H. pylori* оценка НАЖБП через 3 месяца после терапии показала снижение распространенности НАЖБП до 3,9% ($p<0,001$) [504]. Исследование имело достаточную мощность, оно было ограничено коротким периодом наблюдения после лечения, составлявшим всего 3 месяца.

В исследовании Maharshi V. и соавт. (2019 г.) 80 пациентов с НАЖБП с коинфекцией *H. pylori* были рандомизированы в группы диета и физические упражнения ($n=36$) и диета и физические упражнения плюс амоксициллин, кларитромицин и пантопразол ($n=44$). Параметр контролируемого затухания (CAP), антропометрические параметры, ферменты печени, липидный профиль и гликемические параметры, включая оценку модели гомеостаза – инсулинорезистентность (НОМА-IR), измерялись и сравнивались между двумя группами на исходном уровне и через 24 недели. В обеих группах наблюдалось значительное снижение показателей CAP через 24 недели. Успешная эрадикация *H. pylori* произошла у 68% пациентов и привела к статистически значимому улучшению показателя НОМА-IR через 24 недели по сравнению с пациентами группы диета+ физические нагрузки или пациентами, не ответившими на лечение ($p=0,007$). Ферменты печени значительно снизились через 24 недели в обеих группах, но изменения между группами были схожими. Липидные параметры оставались неизменными [505].

Основным ограничением всех исследований были различия в сроках наблюдения, которые варьировались от 3 до 12 месяцев. Неясно, какой период достаточен, чтобы увидеть изменения после эрадикации инфекции *H. pylori*. Необходимы дополнительные исследования для выяснения этого периода и влияния эрадикации *H. pylori* на НАЖБП.

достоверно выше у мужчин (ОР 1,76; 95% ДИ 1,33–2,32; $p=0,0046$), а также у пациентов, подверженных курению (ОР 3,23; 95% ДИ 2,45–4,24; $p<0,001$), имеющих избыток массы тела (ОР 2,62; 95% ДИ 2,0–3,56; $p<0,001$) и не связан с возрастом пациента и стадией гастрита ($p>0,05$). Авторы исследования сделали вывод, о достоверном снижении частоты и риска развития ГЭРБ у пациентов с инфекцией *H. pylori* [509].

Ряд исследований демонстрируют более низкую частоту встречаемости *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, чем в общей популяции. Метаанализ 84 717 случаев пищевода Барретта показал, что *H. pylori* снижает риск развития пищевода Барретта, а метаанализ с участием 345 886 пациентов не выявил существенной разницы в распространенности *H. pylori* у пациентов с аденокарциномой пищевода и пациентов контрольной группы. Наиболее логичным объяснением полученных данных является тот факт, что в условиях персистенции *H. pylori* развивается атрофия СОЖ, что может косвенно в результате

снижения кислотности уменьшить агрессивное воздействие желудочного сока на слизистую оболочку пищевода у пациентов с ГЭРБ [510].

Механизмы развития ГЭРБ и ее осложнений рассматриваются в том числе на тканевом и клеточном уровнях. Генотипы ИЛ-1 β -511Т/Т, ИЛ-1 β 31С/С и ИЛ-1RN2/2 (антагониста рецептора ИЛ-1) ассоциируются с высоким риском осложненного течения ГЭРБ. При исследовании полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом и изменениями слизистой оболочки желудка,

установлено, что генотип ИЛ-1 β -511ТЯ ассоциирован с более высоким локальным уровнем ИЛ-1 β . При этом уровень ИЛ-1 β ниже у больных с эрозивным эзофагитом. Генотип ИЛ-1RN2/2 и гаплотип ИЛ-1RN*2 / ИЛ-1В-31*Т связаны с повышенным риском рака желудка у *H. pylori*-позитивных больных. У пациентов с ГЭРБ генотип ИЛ-1 β -511ТЯ и гаплотип ИЛ-1 β -511ТЯ / ИЛ-1RN1/1 ассоциированы с низким риском рака пищевода. Аллель ИЛ-1RN*2 и генотип ИЛ-1RN2/2 могут считаться независимыми предикторами прогрессирования ГЭРБ [511].

***H. pylori*-ассоциированные дисбиозы**

***H. pylori* и дерматозы**

Хронические дерматозы на фоне хеликобактериоза представляют собой до конца не изученную и актуальную медико-социальную проблему.

Известны следующие сочетания хеликобактерной инфекции и поражений кожи: [512]:

- атопический дерматит, розовые угри (розацеа) [513, 514], крапивница [515, 516];
- псориаз [517, 518, 519], аллопеция [520], склеродермия, кожный зуд [521], почесуха.

Опубликован также не менее широкий перечень кожных проявлений хеликобактериоза [522], угри, плоский лишай [523], розацеа [524, 525], атопический дерматит, [526], псориаз [527, 528, 529, 530], вульгарная пузырчатка, витилиго [531], первичная кожная MALT-лимфома, денса-типа линейный IgA буллезный дерматоз, первичная В-клеточная

лимфома краевой зоны кожи, кожная Т-клеточная псевдолимфома, Henoch-Schönlein пурпура, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, Behçet's болезнь, Sjögren's синдром.

Описаны случаи развития гангренозной пиодермии [на фоне агаммаглобулинемии и непилорического хеликобактериоза [532–535].

Многие авторы приходят к заключению, что связь между *H. pylori* и кожей в значительной степени прослеживается даже при обычных кожных заболеваниях. Однако, в то время как некоторые данные, как экспериментальные, так и основанные на клиническом опыте, подтверждают корреляции, общее количество исследований не предоставляет однозначных доказательств роли этой бактерии в патогенезе отдельных кожных заболеваний.

***H. pylori* и герпесвирусы**

Коинфекция *H. pylori* и герпесвирусов по некоторым данным определяется в 2 раза чаще, чем при отсутствии бактерии (50% и 23,6% соответственно, $p=0,007$). Чаще всего было зарегистрировано сочетание *H. pylori* и вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) (36,4%), моноинфекция ВЭБ встречалась в 9,1% ($p<0,001$). Герпесвирус 6 типа в 14,5% определялся в отсутствие *H. pylori*, а в комбинации с хеликобактерной инфекцией – в 6,8% случаев ($p=0,225$). При морфологическом исследовании биоптатов желудка по системе OLGA III–IV степень активности воспаления имела место у 74% пациентов при обнаружении *H. pylori* и у 31% – в отсутствие бактерии ($p=0,002$). Средняя степень активности воспаления составила $2,14 \pm 0,20$ балла

у интактных по какой-либо инфекции пациентов, увеличивалась на 1 балл при наличии *H. pylori* ($p<0,01$) и не изменялась при персистенции вирусов ($p=0,235$). Не было зарегистрировано различий между выраженностью атрофических изменений при обнаружении *H. pylori* или вирусов ($p>0,05$). Успешная эрадикация *H. pylori* была зарегистрирована в 75% случаев в отсутствие вирусной инфекции и в 11,1% – при коинфекции с герпесвирусами ($p=0,002$). Колонизация СОЖ характерна для *H. pylori*, ВЭБ и герпесвируса 6 типа. Наиболее часто регистрировалась комбинация ВЭБ и *H. pylori*. Высокая степень активности воспаления характерна для хеликобактерной инфекции [536].

***H. pylori* и COVID-19**

В настоящее время активно обсуждаются вопросы целесообразности, необходимости и возможности диагностики с у пациентов с COVID-19, а также подходы к проведению эрадикационной терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Установлено, что факт наличия положительного теста определения антигена *H. pylori* в кале у пациентов с COVID-19 коррелирует с болью в животе и диареей, но не связан с длительностью госпитализации, тяжестью течения инфекции и исходом заболевания [537]. Высокая частота кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка у пациентов, инфицированных *H. pylori*, связана с потерей

париетальных клеток, что приводит к повышению рН желудочного сока и снижению возможности инактивации SARS-CoV-2, а также способствует повышенной экспрессии входных рецепторов для вируса (ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и мембрано-связанной сериновой протеазы 2) в пораженной СОЖ, что может быть фактором восприимчивости к инфекции [538–541]

Установлена роль желудочной аспирации в воспалении дыхательных путей и заболеваниях легких у пациентов, инфицированных *H. pylori* [381, 542–546]. Воспаление дыхательных путей может возникать также в результате индукции

механизма молекулярной мимикрии с рекрутированием воспалительных клеток и устойчивой продукцией интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-8 и фактора некроза опухоли- α , а также маркеров эндотелиальной дисфункции (ICAM и V-KAM) [547, 548]. Инфекция *H. pylori* также нарушает функцию эндотелия за счет повышенной продукции активных форм кислорода, окислительного стресса, снижения образования оксида азота, экспрессии цитокинов и микроРНК, нарушения метаболизма липидов и глюкозы и активации экзосом-опосредованных путей [549–553].

Инфекция *H. pylori* связана с разнообразным и широким спектром внежелудочных заболеваний (неврологических, дерматологических, сердечно-сосудистых, метаболических, офтальмологических, аллергических, почечных и респираторных), которые, в свою очередь, сопряжены с риском более тяжелого течения и частому развитию осложнений COVID-19 [394, 554].

***H. pylori* и микозы**

Подавление кислотности на фоне приема ИПП рассматривается как фактор риска развития кандидозного эзофагита у определенных групп пациентов [556, 557]. Перед терапией инфекции *H. pylori* у пациента следует выявить состояния, предрасполагающие к развитию кандидоза пищевода (ВИЧ-инфекция, рентгенотерапия, длительные предшествующие курсы антибактериальной терапии). При подтверждении грибкового поражения пищевода в первую очередь следует провести лечение кандидоза пищевода согласно текущим клиническим рекомендациям. После достижения клинической эффективности целесообразно приступить к эрадикации *H. pylori* [558]. Одновременное проведение антихеликобактерной и антифунгальной терапии не рекомендовано. Это касается как пациентов с иммуносупрессией, так и пациентов без нарушения иммунитета [559].

При проведении антихеликобактерной терапии редко могут развиваться такие осложнения, как орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода. Орофарингеальный кандидоз чаще всего проявляется в виде белых или желтоватых, легко снимаемых налетов на слизистой оболочке языка, десен, задней стенке глотки и внутренней поверхности щек. Поверхность слизистой оболочки под налетами гиперемирована, эрозирована, с умеренной кровоточивостью. Прогрессирование заболевания может привести к болезненности и нарушению глотания. Методами диагностики являются микроскопия и посев соскоба с языка и отделяемого слизистых оболочек щек, миндалин и десен с выявлением *Candida spp.* Кандидоз пищевода сопровождается болью, неприятными ощущениями при глотании, особенно твердой или горячей пищи, а также не связанным с приемом пищи загрудинным дискомфортом. При эзофагоскопии выявляют гиперемии, контактную ранимость и фибриновые налеты. Кандидоз пищевода может осложниться сужением пищевода, кровотечением и перфорацией. Методы диагностики: ЭГДС, биопсия пораженных участков, микроскопия биоптатов, мазков-отпечатков из

Использование ИПП, как кислотоподавляющих агентов, обсуждается с точки зрения повышения восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и увеличения риска развития тяжелых клинических исходов COVID-19 [555].

Тактика ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в период пандемии новой коронавирусной инфекции основывается на действующих клинических рекомендациях. Эрадикационная терапия *H. pylori* в острый период COVID-19 не проводится и откладывается до выздоровления пациента. Оптимально проводить антихеликобактерную терапию в период наиболее выраженной напряженности иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции или вакцинации. После проведенной антимикробной терапии по поводу бактериальных осложнений COVID-19 у пациентов, инфицированных *H. pylori*, требуется повторная его диагностика не ранее через месяц после отмены антибиотиков.

пораженных участков слизистых оболочек, посев биоптатов, гистологическое исследование биоптатов. Диагностика основана на выявлении псевдомонии *Candida spp.* и почкующихся клеток микромицетов в материале, полученном при эндоскопическом исследовании [560].

Препаратом выбора для лечения кандидоза полости рта и глотки является флуконазол. Антимикотики для местного применения тоже эффективны, но при их использовании эффект наступает медленнее. Продолжительность антифунгальной терапии зависит от выраженности иммуносупрессии и обычно составляет 7–14 дней.

При кандидозе полости рта и глотки флуконазол применяют перорально или в/в 100–200 мг/сут. Альтернативные препараты: антимикотики для местного применения – нистатин 500 тыс. ед каждые 6 ч; натамицин суспензия 2,5%, 1 мл каждые 6–8 ч; клотримазол р-р 1%, 1 мл каждые 6 ч. При неэффективности флуконазола показано увеличение дозы флуконазола до 200–400 мг/сут; нистатин, натамицин или клотримазол; итраконазол р-р для приема внутрь 200–400 мг/сут, позаконазол 600 мг/сут.

Основу лечения кандидоза пищевода и желудка составляет применение системных антимикотиков. Неабсорбируемые противогрибковые препараты (натамицин, нистатин и пр.) и кетоконазол – неэффективны. Препарат выбора – флуконазол, его применение эффективно у 80–98% больных. Назначают флуконазол в/в или п/о в дозе не менее 3 мг/кг/сут. Продолжительность антифунгальной терапии зависит от выраженности иммуносупрессии, обычно 14–21 день. Альтернативные препараты – итраконазол р-р для приема внутрь 200 мг/сут; вориконазол 400 мг/сут; позаконазол 800 мг/сут. Эхинокандины используют при невозможности применения других препаратов, но их эффективность не выше флуконазола: анидулафунгин в/в 100 мг/сут; каспофунгин в/в 50 мг/сут; микафунгин в/в 100 мг/сут. Итраконазол в капсулах и таблетках не рекомендован в связи с низкой эффективностью. Амфотерицин В обычно

не применяют в связи с высокой токсичностью. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 14–21 день до исчезновения клинических и эндоскопических признаков инфекции. При

***H. pylori* и болезнь Уиппла**

Tropheryma whippelii (*T. whippelii*) – грамположительная палочковидная бактерия, широко распространенная в окружающей среде, приводящая к развитию болезни Уиппла у генетически предрасположенных лиц [561]. Болезнь Уиппла (БУ) – редкое инфекционное заболевание с хроническим, рецидивирующим течением и полиорганным поражением, представляющее сложности для своевременной диагностики и при отсутствии антибактериальной терапии приводящее к летальному исходу [562].

Имеются ограниченные сведения о возможной связи между БУ и *H. pylori* инфекции, хотя их объединяют некоторые общие механизмы патогенеза. Большинство бактерий интернализируются макрофагами в фагосомах и транспортируются в фаголизосомы, где разрушаются [563]. Однако, некоторые бактериальные патогены выработали множество стратегий вмешательства в эндосомальный компартмент Rab фаголизосом, что позволяет реплицироваться в клетках хозяина, приводить к сбою иммунного ответа. Например, *H. pylori* индуцирует образование Rab7-положительной вакуоли, блокируя созревание фаголизосом [564, 565]. *T. whippelii* реплицируется в макрофагах, достигая максимальной скорости репликации через 12 дней после заражения, и находится в фагосоме, в форме, неспособной сливаться с лизосомами за счет блокады переключения с Rab5 на Rab7 [566]. *T. whippelii* поглощается макрофагами слизистой оболочки тонкой кишки, которые затем мигрируют в подслизистый слой. Отсутствие локальной активности тиоредоксинредуктазы и снижение экспрессии тиоредоксина в макрофагах, инфицированных *T. whippelii*, приводит к снижению CD11b, CD14 и Th1-ответов. Бактерия препятствует дифференцировке наивных CD4+ клеток в Th2. Снижается Т-клеточное соотношение CD4+/CD8+. Макрофаги не способны лизировать бактерии из-за сниженной экспрессии CD11b, т.к. в них нарушается созревание фагосом. Таким образом, при *T. whippelii*-инфекции возникает дефектный ответ Th1 и нарушение функции макрофагов вплоть до их апоптоза, что приводит к диссеминации бактерий через лимфатические каналы и лимфатические узлы в кровотоке, вызывая системное распространение в тонкой кишке, головном мозге, сердце и его оболочках, легких, почках, костном мозге и коже [567, 568, 569]. Кроме этого, в патогенезе БУ играет роль нарушение периферических В-клеток. Хроническая активация В-клеток вызывает гипергаммаглобулинемию с возможной эволюцией в лимфомы, например, как при MALT-лимфоме, ассоциированной с *H. pylori* [570]. При БУ описаны случаи экстранодальной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы через 4 года после постановки диагноза БУ, а также лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Ходжкина

неэффективности лечения или рецидивах кандидоза антифунгальную терапию модифицируют с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам [560].

в год постановки диагноза БУ, через 1 год после появления симптомов [571].

Помимо *T. whippelii*, апоптоз макрофагов является характерным и для других бактериальных агентов. Так, *H. pylori* индуцирует апоптоз в макрофагах посредством процесса, который происходит независимо от экспрессии iNOS, но опосредован активацией метаболического пути аргиназа-ODC, способствуя воспалению и повреждению слизистой оболочки желудка [572].

Результаты первого обсервационного исследования, подтверждающее, что *T. whippelii* и *H. pylori* являются ко-инфекциями, проведено в 2018 г. на севере Италии. Было установлено, что мигранты или лица, выезжавшие преимущественно в страны Африки в 62,5% случаев были инфицированы *T. whippelii* и *H. pylori*, что было статистически значимо чаще, чем по сравнению с итальянцами ($p < 0,001$). Среди *T. whippelii*-позитивных пациентов у 34,5% в анамнезе имелись указания на поездки ($p = 0,001$), 31,8% были ко-инфицированы *H. pylori* и в 22,7% случаев являлись носителями Cag A. Среди *H. pylori*-позитивных пациентов у 59,1% лиц в анамнезе были путешествия ($p < 0,001$), 63,3% были ко-инфицированы *T. whippelii* ($p < 0,001$). Из особенностей клиники важно выделить, что у *H. pylori*-положительных пациентов преобладали симптомы со стороны ЖКТ, а у *T. whippelii*-положительных пациентов на фоне гастроинтестинальных симптомов в 40,9% случаев была отмечена потеря веса ($p = 0,048$). Данное исследование впервые показало высокий уровень ко-инфекции *T. whippelii* и *H. pylori*, поэтому для снижения риска заболеваемости хронической инфекцией обоими патогенами необходим скрининг *T. whippelii* и *H. pylori* с ПЦР-тестированием на одном и том же образце кала для всех пациентов с подозрением на *H. pylori*-ассоциированное заболевание или БУ, особенно если в анамнезе имеются сообщения о путешествиях, в т.ч. в страны Африки [573].

По результатам ретроспективного когортного исследования пациентов, страдающих БУ, диагностированных и/или находившихся под наблюдением в течение последних 20 лет и 68 человек контрольной группы установлено, что у пациентов с БУ достоверно чаще была выявлена инфекция *H. pylori*, чем в контрольной группе. Интересно, что *H. pylori* инфекция в большинстве случаев (53,9%) была диагностирована во время наблюдения за болезнью Уиппла (в среднем 13 месяцев), чем во время постановки диагноза, когда при исследовании гастробиоптатов тест на *H. pylori* был отрицательным. У пациентов с БУ имела высокая распространенность *H. pylori* за все годы эндоскопического наблюдения ($p = 0,82$), в то время как, в контрольной группе, наоборот, отмечено снижение распространенности инфекции *H. pylori* в последние годы ($p = 0,01$) [574–578]. У пациентов

с БУ были выявлены различные поражения желудка и 12-перстной кишки, но достоверно чаще были установлены хеликобактерный гастрит различных локализаций, в том числе, атрофический гастрит. Не обнаружено анатомических особенностей типов хеликобактерного гастрита между пациентами с БУ и контрольной группой. В процессе наблюдения у двух пациентов с БУ развились злокачественные новообразования желудка, связанные с *H. pylori*: аденокарцинома желудка, узловая лимфома маргинальной зоны желудка. Данных о развитии долгосрочных осложнений, связанных с *H. pylori*, в контрольной группе не было. Важным разделом данного исследования была оценка роли терапии при болезни Уиппла на течение *H. pylori* инфекции. Все пациенты, у которых *H. pylori* была обнаружена во время наблюдения за БУ, находились на длительной терапии триметоприм-сульфаметоксазолом. Во время наблюдения у двух пациентов на терапии развились злокачественные новообразования желудка, связанные с *H. pylori*. Важно отметить, что триметоприм-сульфаметоксазол не имеет активности против *H. pylori* и может использоваться для культивирования микроба [579]. У 5 пациентов, длительно принимавших доксициклин за все время наблюдения, не было выявлено случаев инфекции *H. pylori*. Эти данные следует учитывать при выборе антибиотиков для долгосрочной профилактики БУ. У пациентов с БУ, которые лечились

***H. pylori* и туберкулез**

Туберкулезная инфекция, как и *H. pylori*, имеет склонность к длительной персистенции, при естественном течении сохраняясь на протяжении всей жизни пациента. Есть данные о высокой частоте выявления *H. pylori* у пациентов с туберкулезом легких, которая достигает 87,5% [580]. Однако при длительной противотуберкулезной терапии данный показатель снижается до 52,9% [581].

Причинами сочетания туберкулезной инфекции и *H. pylori* становятся общие социально-экономические факторы риска (скученное проживание, плохие санитарно-гигиенические условия, неполноценное питание, низкий социальный статус), а также генетическая предрасположенность, ассоциирующаяся с HLA-DQ серотипом и наличием дефицита секреторного Ig A. [580, 582–586]. Длительное сосуществование двух инфекционных факторов обуславливает сложные взаимосвязи и взаимовлияния, которые в настоящее время окончательно не исследованы. Инфекция *H. pylori* может оказывать системный иммуномодулирующий эффект при туберкулезной инфекции. Существуют данные, что ко-инфекция *H. pylori* снижает риск активации латентного туберкулеза. Однако результаты исследований противоречивы, что вероятно связано с гетерогенностью штаммов *H. pylori*, генетическими особенностями пациентов и факторами внешней среды, в частности, применением противотуберкулезных препаратов [587–591].

Не рекомендуется использовать схемы эрадикации, содержащие фторхинолоны у пациентов, подлежащих обследованию на туберкулез и/или

иммунодепрессантами, вероятность заражения *H. pylori* не была выше, чем в контрольной группе ($p=0,68$). Недостатком данной работы является то, что авторы не оценивали эрадикационную терапию *H. pylori* при наличии БУ [574].

Приведенные данные свидетельствуют, что *T. whipplei* и *H. pylori* являются широко распространенными возбудителями, имеют сходные пути передачи и эпидемиологические факторы риска. По данным ограниченных исследований имеется высокий уровень ко-инфекции. Эти пациенты чаще сообщали о миграции/путешествии в анамнезе в страны Африки. В связи с чем, необходимо учитывать эти эпидемиологические сведения при сборе анамнеза у больных. Внедрение ПЦР-диагностики БУ в реальную клиническую практику позволит своевременно диагностировать *T. whipplei*-инфекцию. Пациенты с БУ должны регулярно проходить тестирование на инфекцию *H. pylori*, как во время постановки диагноза, так и во время последующего наблюдения. У пациентов с БУ достоверно чаще выявлялись *H. pylori*-ассоциированный гастрит, в т.ч. атрофический. Триметоприм-сульфаметоксазол неактивен в отношении *H. pylori*, поэтому предпочтение должно быть отдано доксициклину при терапии пациентов с БУ. Перспективным является изучение схем антибиотикотерапии для пациентов с *H. pylori* инфекцией, которые бы включали препараты, направленные и против *T. whipplei*, и наоборот.

нуждающихся в противотуберкулезной терапии. Среди антибактериальных препаратов, используемых в традиционных схемах эрадикации, левофлоксацин обладает активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Его использование у пациентов с ко-инфекцией ассоциировано с ложноотрицательными результатами бактериоскопического исследования на туберкулез и ростом лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам [592, 593, 594].

При проведении диагностики и лечения инфекции *H. pylori* противотуберкулезная терапия в анамнезе является значимым фактором, влияющим на выбор сроков и метода диагностики и схемы эрадикационной терапии. Противотуберкулезная терапия может влиять на результаты диагностики инфекции *H. pylori*, обуславливая ложноотрицательные ее результаты, а также может способствовать росту резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам [595]. Ряд препаратов, используемых в схемах лечения туберкулеза, в частности рифампицин, рифабутин, обладают антихеликобактерной активностью [596, 597]. Рифабутин обычно используется для лечения или профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В связи с ограничением применения рифабутина в схемах эрадикации у здорового населения резистентность *H. pylori* к рифабутину практически отсутствует [598, 599]. Однако, имеющиеся данные в РФ свидетельствуют об относительно высоком уровне устойчивости *H. pylori* к рифампицину, по сравнению с европейскими странами [174].

Схемы с рифабутином возможно применять в качестве схем резерва («терапия спасения») при неудачных попытках эрадикации с использованием традиционных схем и/или при наличии штаммов *H. pylori* с первичной резистентностью к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. Рифабутин назначается в дозе 300 мг 1 раз в сутки в сочетании с амоксициллином 1000 мг каждые 8 ч и ИПП в удвоенной дозе в течение 10–14 дней [600, 601, 602].

В России резистентность *H. pylori* к рифампицину выявлена у 8,6–14,8% штаммов, в связи с чем нецелесообразно использовать и схемы

***H. pylori* и описторхоз**

Смешанное течение описторхоза и хеликобактериоза сопровождается более выраженными клиническими симптомами (боль в животе и тошнота). У пациентов с описторхозом и наличием *H. pylori* отмечали повышение аминотрансфераз до трех норм и повышение билирубина на 15%. При наличии

***H. pylori* и лямблиоз**

Был исследован копрологический материал от 407 детей разного возраста, направленных на обследование гастроэнтерологом и аллергологом, имеющих в анамнезе болевой абдоминальный и диспепсический синдром: на хеликобактерную инфекцию обследовано 215 человек, на лямблиоз – 192 человека.

Инвазия лямблиями обнаружена у 27 (14,1%) из 192 обследованных, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) диагностирована у 65 (30, 2%) из 215 детей

эрадикации с рифабутином в связи с возможностью перекрестной устойчивости [174, 603]. При использовании антибиотиков группы рифамицина характерно развитие резистентности в результате мутаций в геноме, кодирующем β-субъединицу РНК-полимеразы у всех восприимчивых микроорганизмов, в том числе у *H. pylori* и *M. tuberculosis*. Данное обстоятельство ограничивает широкое использование схем с рифампицином и рифабутином для предотвращения селекции устойчивых к данной группе антибиотиков штаммов *M. tuberculosis* среди населения, например, среди латентных носителей туберкулеза [604, 605].

хеликобактериоза и описторхоза требовалось более длительное лечение. Присутствие хеликобактерий при описторхозе не влияло на эффективность антипаразитарной терапии, но отмечают, что пациентам с хеликобактериозом и описторхозом требуется более длительная эрадикационная терапия [606, 607].

Показано, что в раннем детском и втором детском возрасте (1–3 года и 10–12 лет) регистрируется максимальная частота лямблиоза ($p < 0,05$), в возрастной динамике инфицированности *H. pylori* статистически значимых отличий обнаружено не было, однако хеликобактерная инфекция не диагностировалась у детей до 3 лет.

Авторы предлагают использовать полученные ими данные в практике врачей гастроэнтерологов, аллергологов и педиатров для диагностики инфекций *H. pylori* и *Giardia lamblia* [608].

Глава четвертая.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время *H. pylori* обычно рассматривается как человеческий патоген и канцероген класса 1 [609], ответственный за 15% от общего бремени рака в мире и до 89% всех случаев РЖ [374]. *H. pylori* этиологически связан с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой.

Согласно действующим рекомендациям стран всего мира, *H. pylori* почти всегда подлежит безусловной ликвидации на основе стратегии «тестируй и лечи» [132]. Однако, хотя *H. pylori* присутствует у > 50% населения мира, последствия инфекции возникают только у 20% инфицированных людей, а злокачественные осложнения, такие как рак желудка, возникают у < 3% инфицированных людей [610]. Поэтому существует также альтернативная точка зрения, что *H. pylori* является комменсальным симбиотом [611].

В отличие от других патогенных/оппортунистических бактерий, колонизация *H. pylori* новорожденных/младенцев облегчается иммунитетом Т-хелперов 2-го типа и приводит к развитию иммунной толерантности [612]. Вероятнее всего, коэволюция *H. pylori* и человека-хозяина на протяжении тысячелетий привела к тому, что эта

бактерия считается комменсальным симбиотом, а не патогеном, иммунной системой хозяина.

В оригинальной работе ((Блейзер 1998)) «*H. pylori* можно рассматривать как местную или «нормальную» флору, которую большинство людей приобретают в течение первых нескольких лет детства и затем несут с собой всю жизнь» [611].

Это косвенно подтверждается тем фактом, что α1,2-фукозилированные гликаны эпителия желудочно-кишечного тракта, которые являются важной частью врожденной и адаптивной иммунной системы (они создают симбиотическую среду для хозяина и микробиоты и защищают от патогенов), опосредуют адгезию *H. pylori* к поверхности желудочного эпителия, способствуя успешной колонизации [613].

В результате ранняя колонизация *H. pylori* может оказывать положительное влияние на хозяина, например, на регуляцию гормонов лептина и грелина, а также на защиту от некоторых аллергических (например, астмы) и аутоиммунных заболеваний и от воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) [612, 614].

Обратная связь между *H. pylori* и некоторыми потенциально провоспалительными и/или

проканцерогенными бактериями, обнаруженная в различных исследованиях [615, 616, 617, 618] может предполагать регуляторную функцию *H. pylori* по отношению к микробиоте ЖКТ.

Обнаружено, что у пациентов, не имеющих инфицирование *H. pylori*, ответственность за персистенцию воспаления несут *Acinetobacter twoffii*, *Streptococcus anginosus* и *Ralstonia*, а атрофию и кишечную метаплазию вызывают *Granulicatella*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Abiotrophia* и *Parvimonas* [619].

Гастроэнтерологическое сообщество не должно игнорировать имеющиеся доказательства благотворного влияния *H. pylori* на микробиоту ЖКТ, а также потенциального защитного эффекта от определенных заболеваний.

Известный парадокс – низкая заболеваемость раком желудка в некоторых регионах Африки, Азии (например, в Индии) и Латинской Америки при высокой распространенности инфекции *H. pylori* – требует углубленного изучения [620, 621].

Хотя существование этого феномена иногда оспаривается, многочисленные исследования показали, что одной только бактерии *H. pylori*, скорее всего, недостаточно для развития рака желудка, даже при высокой распространенности высокопатогенных штаммов. Необходимо учитывать не только факторы вирулентности *H. pylori* и онкогенный потенциал конкретных штаммов *H. pylori*, но и генетику, этническую принадлежность, пищевые привычки (включая уровни антиоксидантов и соли), курение, употребление алкоголя, социально-экономический статус и коинфекции (паразитозы/гельминтозы), модулирующие потенциально защитный иммунный ответ Т-хелперов 2 типа и другую микробиоту пищеварительного тракта, особенно пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

После эрадикации *H. pylori* гомеостаз микробиоты желудочно-кишечного тракта может быть нарушен с неизвестными последствиями, поэтому решение об эрадикации *H. pylori* должно основываться на оценке соотношения риск/польза для каждого конкретного человека [610] неудачными попытками эрадикации и пациентам с высоким риском развития антибиотико-ассоциированной диареи. У пациентов, страдающих заболеваниями, отрицательно связанными с *H. pylori*, такими как ВЗК, микроскопический колит, целиакия, астма, рассеянный склероз, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, эозинофильный эзофагит, эрадикацию следует проводить с осторожностью,

тщательно взвешивая соотношение риск/польза в каждом конкретном случае. Стоит рекомендовать безоговорочную эрадикацию только у пациентов с сопутствующей лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой [622] и/или у лиц с высоким риском РЖ, например, в группах высокого семейного (наследственного) риска [623] или в районах/популяциях высокого риска, где эрадикация эффективно снижает риск рака желудка.

После многочисленных неудачных попыток эрадикации следует тщательно сопоставить потенциальные преимущества эрадикации *H. pylori* с вероятностью развития нежелательных эффектов, связанных с повторным подавлением кислотности и применением антибиотиков, особенно у пациентов, у которых отсутствует повышенный риск осложнений вследствие персистирующей инфекции *H. pylori*.

В указанных ситуациях следует серьезно подумать о совместном подходе к принятию решений, особенно у пожилых людей, людей с ослабленным здоровьем и пациентов с непереносимостью антибиотиков [622].

Опубликованное недавно мнение проф. Еамонн Quigley (USA) внесло окончательную ясность в культивируемые некоторыми специалистами опасения по поводу того, что эрадикация путем восстановления структуры слизистой и секреции желудочного сока может способствовать развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и, в конечном счете, ее наиболее опасного последствие – аденокарциномы пищевода.

Проведенное в странах Северной Европы популяционное исследование дало окончательный ответ. Результаты получавших лечение Нр в период с 1995 по 2018 год 661 987 взрослых, наблюдавшихся в среднем в течение 7,8 года, были сравнены результатами всего населения Северных стран. Выявлено, что общий стандартизированный уровень заболеваемости аденокарциномой пищевода не увеличивался (0,89) и, более того, снижался со временем на 0,73 среди тех, кто наблюдался в течение 11–24 лет. Напротив, с повышенным риском развития аденокарциномы пищевода и ГЭРБ была ассоциирована длительная терапия ингибиторами протонной помпы. Ассоциаций с плоскоклеточным раком пищевода не выявлено.

Выводы подкрепляют отсутствие связи эрадикации с какими-либо тенденциями заболеваемости плоскоклеточным раком и описанием ожидаемой связи аденокарциномы с ГЭРБ. [624].

Приложение 1

Некоторые положения «Гайдлайн Всемирной Гастроэнтерологической Организации по *H. pylori*»

H. pylori был признан основным патогеном человечества в течение почти четырех десятилетий. Однако, несмотря на воздействие лечения инфицированных людей и снижение передачи инфекции в сообществах с улучшением социально-экономического уровня жизни, он остается наиболее распространенным бактериальным патогеном человека, заражающим, возможно, половину населения мира. Инфекция *H. pylori* вызывает активный хронический гастрит. У большинства людей это состояние может протекать бессимптомно на протяжении всей жизни, но в ряде случаев может вызывать развитие язвенной болезни, некардиального рака желудка и MALT-лимфомы желудка. Кроме того, инфекция *H. pylori* также увеличивает риск гастроуденального изъязвления и кровотечения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и аспирин, и отвечает за симптомы у пациентов с функциональной диспепсией. Поиск литературы выявляет более 45 000 публикаций. Многие были известны об эпидемиологии инфекции, биологии, генетике, патофизиологии, выражении заболеваний, диагностике и лечении. Тем не менее, основные проблемы для наших знаний остаются. Точный способ передачи инфекции остается неясным, несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования, которые выявляют факторы риска заражения. Определения экспрессии болезни остаются не до конца понятными, включая многие аспекты взаимодействия хозяина и патогена. Оптимальные пути клинического ведения в различных условиях остаются спорными, и по-прежнему ведется поиск уточнений в диагностических методах. Поиск наиболее эффективной, безопасной и простой терапии остается основным вопросом для клиницистов, а проблема устойчивости к противомикробным препаратам к терапии является серьезной проблемой. Цель рекомендаций Всемирной гастроэнтерологической организации состоит в том, чтобы обобщить и обновить фактические данные из ряда новых руководящих принципов, и предложить, как эти принципы могут применяться во всем мире с использованием «каскадного» подхода. Этот подход признает различия в региональном распространении инфекции *H. pylori* [625].

- Основные утверждения ВГО
- Основная задача руководящих принципов заключается в том, чтобы быть универсальными для широкого круга групп населения с различным спектром заболеваний и разными ресурсами для решения проблемы диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.
- Основным фактором, определяющим распространенность инфекции, является социально-экономический статус в детском возрасте.
- Снижение заболеваемости больше связано с улучшением гигиены и санитарии населения, чем с индивидуальным лечением, поскольку в большинстве стран только меньшинство инфицированных субъектов когда-либо получит терапию.

- Эрадикация *H. pylori* до возникновения предраковых гистологических изменений СОЖ предотвращает рак желудка и является обоснованием для массовых программ скрининга «тестируй и лечи» у молодых людей в странах с высокой заболеваемостью раком желудка при достаточных ресурсах.
- Решение о тестировании на *H. pylori* должно приниматься только с терапевтической целью.
- Показания к лечению *H. pylori*:
- язва двенадцатиперстной кишки и/или желудка в прошлом или настоящем, с осложнениями или без них;
- MALT-лимфома желудка;
- атрофия слизистой оболочки желудка и/или кишечная метаплазия;
- после резекции раннего рака желудка;
- пациенты, у которых есть родственники первой степени родства с раком желудка;
- пожелания пациентов (после полной консультации с врачом);
- функциональная диспепсия;
- для снижения риска язвенной болезни и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта;
- назначение нестероидных противовоспалительных препаратов у не принимавших их ранее пациентов;
- перед началом длительной терапии аспирином для пациентов с высоким риском язв и осложнений, связанных с язвой;
- пациенты, получающие длительную терапию низкими дозами аспирина, и имеющие в анамнезе кровотечения, и перфорацию верхних отделов желудочно-кишечного тракта;
- пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, нуждающиеся в длительном приеме ингибиторов протонной помпы;
- в качестве стратегии профилактики рака желудка в сообществах с высокой заболеваемостью раком желудка;
- необъяснимая железодефицитная анемия или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- валидация и внедрение быстрых и недорогих диагностических ПЦР-тестов на основе наборов и тестов на устойчивость к противомикробным препаратам обещают стать значительным шагом в улучшении диагностического процесса.

Диагностические тесты на инфекцию *H. pylori* могут быть инвазивными (эндоскопическими) или неинвазивными (неэндоскопическими). Биопсия, взятая при эндоскопии, чаще всего предназначена для гистологии и исследования уреазы. Биопсия для посева реже используется для диагностики, если только тестирование на устойчивость к противомикробным препаратам не доступно и не требуется для помощи в принятии индивидуальных клинических решений или для определения

показателей резистентности *H. pylori* у населения. Комбинация двух методов тестирования, взятых из двух топографических локаций в желудке, как правило, наиболее эффективна для диагностики. На практике это обычно означает биопсию, взятую из антрального отдела и тела желудка для гистологии и из антрального отдела для анализа уреазы. Более структурированные протоколы биопсии могут быть использованы, когда есть дополнительная потребность в гистологическом наблюдении (например, протоколы OLGA или OLGIM). Чтобы свести к минимуму ложноотрицательные результаты, не следует принимать антибиотики или препараты висмута в течение как минимум месяца перед тестированием и избегать использования ИПП в течение как минимум одной, а предпочтительнее двух недель. Серология нецелесообразна для оценки результатов, поскольку уровни антител часто сохраняются в течение многих лет после терапии. Несмотря на широкую валидацию неинвазивных диагностических тестов и, в частности, дыхательных тестов, они по-прежнему недоступны по низкой цене во многих местах по всему миру, и это остается серьезной неудовлетворенной клинической потребностью [625].

Основные принципы, которыми руководствуются при выборе эрадикационной терапии *H. pylori*

1. Рандомизированные контролируемые испытания лечения и метаанализы обеспечивают самый высокий уровень доказательности, но недоступны для многих регионов. Полезен локальный аудит результатов лечения.
2. Рекомендации по лечению, основанные на моделях резистентности и данных об исходах из 1 региона, могут быть неприменимы в других местах из-за различий в показателях резистентности и других факторов.
3. Получение высококачественных местных данных и мониторинг устойчивости к антибиотикам и результатов лечения являются приоритетами.
4. Следует избегать специальных, недоказанных методов лечения.
5. Основным фактором, определяющим успех эрадикации, является устойчивость к антибиотикам до начала лечения.
6. Первичная резистентность к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину широко варьирует в зависимости от региона.
7. Основными факторами, определяющими первичную резистентность, по-видимому, являются величина и продолжительность использования антибиотиков в регионе.
8. Предшествующее воздействие антибиотиков на пациента может привести к резистентности *H. pylori* и увеличивает вероятность неудачи лечения.
9. Первичная резистентность к кларитромицину возросла во многих странах в течение относительно нескольких лет, оставаясь стабильной в других странах.
10. Первичная или вторичная резистентность к амоксициллину и тетрациклину настолько редка, что не влияет на выбор лечения.
11. Поскольку большая часть лечения назначается предположительно или после неинвазивного

тестирования на *H. pylori*, выбор терапии будет основываться на знании вероятных моделей устойчивости к противомикробным препаратам на локальном уровне.

12. Когда проводится эндоскопия, посев не часто проводится перед терапией первой линии в большинстве регионов, но это будет варьироваться в зависимости от навыков, ресурсов и местных знаний о показателях резистентности и результатах. В идеале культура должна использоваться для мониторинга локальных тенденций резистентности в динамике.
13. Быстрое и недорогое ПЦР-тестирование на устойчивость *H. pylori* к антимикробным препаратам при оказании медицинской помощи может изменить индивидуальные варианты лечения и способствовать наблюдению за динамикой резистентности микроорганизма.
14. Вторичная резистентность после неудачного лечения очень распространена для кларитромицина, метронидазола и, возможно, левофлоксацина.
15. Повторение одной и той же терапии имеет низкую вероятность успеха, поэтому этого следует избегать.
16. Выбор второй линии и последующих методов лечения, при необходимости, должен следовать логическому пути принятия решения, который включает в себя использование в первую очередь наиболее эффективных лекарств, избегание повторения одной и той же терапии и выбор последующих методов лечения, основанный на фактических данных.
17. Культура играет очень ограниченную роль в определении выбора спасительной терапии.
18. Доза и продолжительность терапии будут влиять на результаты лечения.
19. Лечение должно предшествовать информированное согласие, в котором излагаются потенциальные риски и преимущества терапии.
20. Соблюдение рекомендаций врача является одним из основных модифицируемых факторов, определяющих успех эрадикации *H. pylori*, что следует подкреплять четкой устной и письменной информацией.
21. Курение отрицательно сказывается на успехе эрадикации *H. pylori*.
22. Немодифицируемые факторы риска неэффективности лечения могут включать полиморфизмы изофермента CYP2C9 и наличие некоторых факторов вирулентности микроорганизма.
23. Роль калий-конкурентных блокаторов кислотности, таких как вонопрозан, требует дальнейшего изучения. Эти препараты не подвержены влиянию полиморфизмов изофермента CYP2C9 и приводят к более равномерному и мощному ингибированию секреции желудочной кислоты.
24. Расходы могут быть сведены к минимуму за счет использования высококачественных непатентованных лекарственных препаратов, особенно в регионах с ограниченными ресурсами.
25. Требуемые лекарственные препараты должны быть включены в списки основных лекарств и быть доступными.

Приложение 2

Коды основного диагностированного заболевания по МКБ 10, используемые при включении термина «*H. pylori*-ассоциированный гастрит» в формулируемый окончательный диагноз

K27	Пептическая язва неуточненной локализации
K27.9	Не уточненная как острая или хроническая без кровотечения или прободения
K28	Гастроэюнальная язва
K28.7	Хроническая без кровотечения и прободения
K28.9	Не уточненная как острая или хроническая без кровотечения и прободения
K29	Гастрит и дуоденит
K29.3	Хронический поверхностный гастрит
K29.4	Хронический атрофический гастрит
K29.5	Хронический гастрит неуточненный
K29.6	Другие гастриты
K29.7	Гастрит неуточненный
K29.8	Дуоденит
K29.9	Гастродуоденит неуточненный
K30	Функциональная диспепсия (нарушение пищеварения)

Приложение 3

Что нужно объяснять врачам

Хеликобактериоз может проявляться неспецифической болью в животе, газами, вздутием живота, отрыжкой, постпрандиальным переполнением и другими симптомами, указывающими на диспепсию.

Уточните симптомы «красных флагов» – кровотечения, непреднамеренной потери веса, а также продолжительности, частоты и дозировки использования НПВП.

Не должно использоваться термин «гастрит» для симптоматического диагноза!

Гастрит всегда является гистопатологическим диагнозом, который требует биопсии, показывающей воспалительные клеточные инфильтраты.

Помните, что *H. pylori* является канцерогеном! Он является возбудителем при раке желудка и, если он обнаружен, его необходимо лечить, с подтверждением эрадикации.

Подходите к скринингу с учетом глобальной и культурной компетентности.

В то время как *H. pylori* имеет «низкую распространенность» в Соединенных Штатах, в других

регионах земного шара он распространен очень широко.

Поэтому у иммигрантов первого поколения из стран с высокой распространенностью рекомендуется скрининг.

Для идентификации *H. pylori* проведение серологических исследований нецелесообразно; следует придерживаться технологий определения антигена в стуле, дыхательного теста с мочевиной или эндоскопии с биопсией.

Перед тестированием пациенты должны отказаться от ингибиторов протонной помпы, антибиотиков и, вероятно, антагонистов рецепторов H2 в течение месяца (в руководствах рекомендуется 1–2 недели без ИПП и 4 недели без антибиотиков).

Не используйте тройную терапию на основе кларитромицина!

Учитывая высокие показатели резистентности к кларитромицину, выбирайте четырехкратную терапию на основе висмута.

Приложение 4

Авторы

Лазебник Леонид Борисович, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, профессор

Дехнич Наталья Николаевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, доцент

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., зав. НИГ эпигенетики и метагеномики; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Атрушевич Виктория Геннадьевна, д.м.н., заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пародонтологии; профессор, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, зам. главного редактора журнала «Пародонтология»

Авалуева Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, профессор

Бакулин Игорь Геннадьевич, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу РФ, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Ленинградской области, д.м.н., Декан

лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, профессор

Бакулина Наталья Валерьевна, д.м.н., проректор по науке и инновационной деятельности, заведующий кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, профессор

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии; младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии

Белоусова Лия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, доцент

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, профессор

Веселов Александр Валерьевич, к.м.н., заместитель директора НИИ антимикробной химиотерапии

Гриневиц Владимир Борисович, д.м.н., заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), профессор

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института

Еремина Елена Юрьевна, главный специалист-эксперт Минздрава Республики Мордовия по гастроэнтерологии, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; директор Гастроэнтерологического центра, профессор

Иванчик Натали Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии

Козлов Роман Сергеевич, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, д.м.н., директор НИИ антимикробной химиотерапии, ректор; главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, профессор, член-корр. РАН

Козлова Ирина Вадимовна, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства Здравоохранения Саратовской области, д.м.н.; заведующий кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования; президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Диреал»; главный внештатный детский специалист по гастроэнтерологии и эндоскопии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, профессор

Кравчук Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), доцент

Куприянова Инесса Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии; заведующий гастроэнтерологическим отделением

Левитан Болеслав Наумович, главный гастроэнтеролог Астраханской области; д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последиplomного образования, профессор

Ливзан Мария Анатольевна, главный терапевт Сибирского федерального округа, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, профессор

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии Факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ, профессор

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор кафедры; член профильной комиссии по диетологии Экспертного Совета в сфере здравоохранения Минздрава России

Серсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., профессор кафедры терапии ИДПО, декан института дополнительного профессионального образования, профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии

Тряпышко Андрей Андреевич, ассистент кафедры факультетской терапии

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Лечебного факультета

Туркина Светлана Владимировна, председатель Волгоградского общества гастроэнтерологов; д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, профессор

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; директор Санкт-Петербургского городского центра заболеваний кишечника и эндозкологии желудочно-кишечного тракта, профессор; заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана; председатель Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания, член правления Научного общества гастроэнтерологов России, член Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, главный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга

Федорченко Юрий Леонидович, д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии

Фоминных Юлия Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института; руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии

Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета, профессор, член-корр. РАН

Хомерики Сергей Германович, д.м.н., заведующий лабораторией инновационной патоморфологии, профессор

Хомерики Наталья Михайловна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей; врач-гастроэнтеролог

Литература | References

1. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I. et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.)
Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(2):3–21.
2. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Dekhnich N.N. et al. The need to strengthen measures for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Russia. Memorandum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):83–96. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-83-96.
Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н. и Соавт. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(3):83–96. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-83-96.
3. Maev I. V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Veliev A.M. Modern schemes of eradication therapy of infection helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;140(4):103–110. (In Russ.)
Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и соавт. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;140(4):103–110.
4. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Tryapysheko A.A.; Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia VII national guidelines for the diagnosis and treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* (VII Moscow Agreements) 2021. Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/17102021_Project%20VII%20national%20recommendations%20for%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20diseases%20associated%20with%20Helicobacter%20pylori.pdf (Accessed: 05.10.2024.)
5. Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5–21. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(9):5–21. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21.
6. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:1–5. doi: 10.1111/hel.12165.
7. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol*. 2011 May-Jun;45(5):383–8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6.
8. Bordin D.S., Kuznetsova E.S., Stauver E.E., Nikol'skaya K.A., Chebotareva M.V., Voynovan I.N., Neyasova N.A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):260–267 (in Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3.
Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Войнован И.Н., Неясова Н.А. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(5):260–267. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3.

9. Lazebnik L.B., Vasil'ev Iu.V., Shcherbakov P.L. et al. [*Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(2):3–7. Russian. PMID: 20499451.
Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;2:3–7.
10. Abdulova M.S., Igonina N.A., Torshina I.G. et al. Evaluation of the estimated population prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the frequency of achieving eradication after treatment based on the results of the ¹³C -urease breath test in individuals who applied to the federal network of the INVITRO laboratory (2019–2020, n=42,843). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(2):47–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–47–51.
Абдулова М.С., Игонина Н.А., Торшина И.Г. и др. Оценка ориентировочной популяционной распространенности инфекции *Helicobacter pylori* и частоты достижения эрадикации после лечения на основе результатов ¹³C -уреазного дыхательного теста у лиц, обратившихся в федеральную сеть лаборатории ИНВИТРО (2019–2020 гг., n=42843). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(2):47–51. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–47.
11. Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V. et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–6–72–93.
Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–6–72–93.
12. [The state of oncological care for the population of Russia in 2022]. edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow 2023. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf?ysclid=lfzfcx9at1a847386652. (Accessed: 05.05.2024)
Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году /ред. А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, А.О. ШАХЗАДОВОЙ Москва 2023; https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf?ysclid=lfzfcx9at1a847386652.]
13. Khatkov I.E., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Malignant tumours*. 2023;13(2):56–68. (In Russ.) doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–2–4.
Хатьков И.Е., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):56–68. doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–2–4.
14. Li N., Chen S., Xu X., et al. Single-cell transcriptomic profiling uncovers cellular complexity and microenvironment in gastric tumorigenesis associated with *Helicobacter pylori*. *J Adv Res*. Published online October 15, 2024. doi: 10.1016/j.jare.2024.10.012.
15. Malfertheiner P., Link A., Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;11(10):628–38. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99.
16. Isaeva G. Sh., Valieva R.I. Biological characteristics and virulence of *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 20(1):14–23. (in Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2018.1.14–23.
Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 14–23. doi: 10.36488/cmasc.2018.1.14–23.
17. Andersen L.P., Rasmussen L. *Helicobacter pylori*-coccoid forms and biofilm formation. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009 Jul;56(2):112–5. doi: 10.1111/j.1574–695X.2009.00556.x.]
18. Gebel J., Vacata V., Sigler K., Pietsch H., Rechenburg A., Exner M., Kistemann T. Disinfectant activity against different morphological forms of *Helicobacter pylori*: first results. *J Hosp Infect*. 2001 Aug;48 Suppl A: S58–63. doi: 10.1016/s0195–6701(01)90016–7.
19. Suerbaum S. The complex flagella of gastric *Helicobacter* species. *Trends Microbiol*. 1995 May;3(5):168–70; discussion 170–1. doi: 10.1016/s0966–842x(00)88913–1.
20. Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997 Aug 7;388(6642):539–47. doi: 10.1038/41483.
21. Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*. 2003; 299(5612):1582–5. doi: 10.1126/science.1080857.
22. Linz B., Balloux F., Moodley Y. et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007; 445(7130):915–8. doi: 10.1038/nature05562.
23. Hussain S.A., Hamid S. *Helicobacter pylori* in humans: Where are we now? *Adv Biomed Res*. 2014 Jan 27;3:63. doi: 10.4103/2277–9175.125844.
24. Bustos-Fraga S., Salinas-Pinta M., Vicuña-Almeida Y., de Oliveira R.B., Baldeón-Rojas L. Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes: cagA, vacA (m1), vacA (s1), babA2, dupA, iceA1, oipA and their association with gastrointestinal diseases. A cross-sectional study in Quito-Ecuador. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jun 6;23(1):197. doi: 10.1186/s12876–023–02838–9.
25. van Vliet A.H., Kuipers E.J., Waidner B. et al. Nickel-responsive induction of urease expression in *Helicobacter pylori* is mediated at the transcriptional level. *Infect Immun*. 2001 Aug;69(8):4891–7. doi: 10.1128/IAI.69.8.4891–4897.2001.
26. Stingl K., Altendorf K., Bakker E.P. Acid survival of *Helicobacter pylori*: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? *Trends Microbiol*. 2002 Feb;10(2):70–4. doi: 10.1016/s0966–842x(01)02287–9.
27. Harris P.R., Mobley H.L., Perez-Perez G.I., Blaser M.J., Smith P.D. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology*. 1996 Aug;111(2):419–25. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690207.
28. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell*

- Host Microbe. 2014 Mar 12;15(3):306–16. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.008.
29. Kao C.Y., Sheu B.S., Wu J.J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016 Feb;39(1):14–23. doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002.
 30. Hussey S., Jones N.L. *Helicobacter pylori* in childhood. In: Saunders WB (ed) Pediatric gastrointestinal and liver disease. Elsevier, Amsterdam, 2011, pp 293–308.
 31. Baj J., Forma A., Sitarz M., Portincasa P., Garruti G., Krasowska D., Maciejewski R. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. Cells. 2020 Dec 25;10(1):27. doi: 10.3390/cells10010027.
 32. McClain M.S., Beckett A.C., Cover T.L. *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin and Gastric Cancer. Toxins (Basel). 2017 Oct 12;9(10):316. doi: 10.3390/toxins9100316.
 33. Román-Román A., Martínez-Carrillo D.N., Atrisco-Morales J. et al. *Helicobacter pylori* vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. Gut Pathog. 2017 Apr 13;9:18. doi: 10.1186/s13099-017-0167-z.
 34. 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.
 35. Torres V.J., Ivie S.E., McClain M.S., Cover T.L. Functional properties of the p33 and p55 domains of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. J Biol Chem. 2005 Jun 3;280(22):21107–14. doi: 10.1074/jbc.M501042200.
 36. Shiota S., Suzuki R., Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. J Dig Dis. 2013 Jul;14(7):341–9. doi: 10.1111/1751-2980.12054.
 37. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. Toxins (Basel). 2017 Mar 11;9(3):101. doi: 10.3390/toxins9030101.
 38. Chaturvedi G., Tewari R., Mrigank., Agnihotri N., Vishwakarma R.A., Ganguly N.K. Inhibition of *Helicobacter pylori* adherence by a peptide derived from neuraminyl lactose binding adhesin. Mol Cell Biochem. 2001 Dec;228(1–2):83–9. doi: 10.1023/a:1013314604403.]
 39. Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F., Graham D.Y., Leung W.K. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;8(6):553–564. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.
 40. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 41. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2020 Sep;25 Suppl 1: e12734. doi: 10.1111/hel.12734.
 42. Alberts C.J., Jeske R., de Martel C. et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in six different ethnic groups living in Amsterdam: The HELIUS study. Helicobacter. 2020 Jun;25(3): e12687. doi: 10.1111/hel.12687.
 43. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024 Apr;166(4):605–619. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.022.
 44. Malfertheiner P., Camargo M.C., El-Omar E. et al. *Helicobacter pylori* infection. Nat Rev Dis Primers. 2023 Apr 20; 9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
 45. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology. 2018 Nov;155(5):1372–1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
 46. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2018; 28(1):55–70. (in Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
 47. Bordin D., Morozov S., Plavnik R. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. Helicobacter. 2022 Oct;27(5): e12924. doi: 10.1111/hel.12924.
 48. Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;(12):20–24. (in Russ.)
 49. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(12):20–24.
 50. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhijskiy V.I. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):40–49. (in Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста // Альманах клинической медицины. 2018;46(1):40–49. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.]
 51. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. *H. pylori*-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):7–23. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23.
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):7–23. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23.
 52. Kayali S., Manfredi M., Gaiani F. et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. Acta Biomed. 2018 Dec 17;89(8-S):72–76. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7947.
 53. FitzGerald R., Smith S.M. An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. Methods Mol Biol. 2021;2283:1–14. doi: 10.1007/978-1-0716-1302-3_1.
 54. Parente F., Maconi G., Sangaletti O., Minguzzi M., Vago L., Rossi E., Bianchi Porro G. Prevalence of *Helico-*

- bacter pylori* infection and related gastroduodenal lesions in spouses of *Helicobacter pylori* positive patients with duodenal ulcer. Gut. 1996 Nov;39(5):629–33. doi: 10.1136/gut.39.5.629.
55. Weyermann M., Rothenbacher D., Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. Am J Gastroenterol. 2009 Jan;104(1):182–9. doi: 10.1038/ajg.2008.61.
 56. Rakhmanin Yu. A., German S.V. Prevalence and transmission pathways of the pyloric helicobacter infection. Transmission from person to person (Literature review). Hygiene and Sanitation. 2015;94(1):12–15. (in Russ.)
Рахманин Ю.А., Герман С.В. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. II. Трансмиссия инфекции из внешних источников (Обзор литературы). Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 12–15.
 57. Rusakov N.V., Bobrovnickiy I.P., German S.V., Rusakova E.V. Actual hygienic and epidemiological problems of helicobacteriosis. Hygiene and Sanitation. 2018;97(12):1179–1183. (In Russ.) doi: 10.47470/0016–9900–2018–97–12–1179–1183.
Русиков Н.В., Бобровницкий И.П., Герман С.В., Русакова Е.В. Актуальные гигиенические и эпидемиологические проблемы хеликобактериозов. Гигиена и санитария. 2018;97(12):1179–1183. doi: 10.47470/0016–9900–2018–97–12–1179–1183.]
 58. Yokota S., Konno M., Fujiwara S. et al. Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intraspousal, *Helicobacter pylori* Infection in Japan Determined by Mutilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. Helicobacter. 2015 Oct;20(5):334–42. doi: 10.1111/hel.12217.
 59. Okuda M., Lin Y., Kikuchi S. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:107–120. doi: 10.1007/5584_2019_361.
 60. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309252.
 61. Mahachai V., Vilaichone R.K., Pittayanon R. et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;33(1):37–56. doi: 10.1111/jgh.13911.
 62. Xue Y., Zhou L.Y., Lu H.P., Liu J.Z. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and influential factors. Chin Med J (Engl). 2019 Apr 5;132(7):765–771. doi: 10.1097/CM9.000000000000146.]
 63. Zhao J.B., Yuan L., Yu X.C. et al. Whole family-based *Helicobacter pylori* eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2021 Jun;26(3):e12793. doi: 10.1111/hel.12793.
 64. Kim M.S., Kim N., Kim S.E. et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. Helicobacter. 2013 Apr;18(2):135–42. doi: 10.1111/hel.12018.
 65. Morgan D.R., Torres J., Sexton R. et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. JAMA. 2013 Feb 13;309(6):578–86. doi: 10.1001/jama.2013.311.
 66. Yan T.L., Hu Q.D., Zhang Q., Li Y.M., Liang T.B. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. Aliment Pharmacol Ther. 2013 May;37(10):963–8. doi: 10.1111/apt.12293.]
 67. Toh J.W.T., Wilson R.B. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. Int J Mol Sci. 2020 Sep 3;21(17):6451. doi: 10.3390/ijms21176451.
 68. 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.
 69. Yamaoka Y., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis. Future Oncol. 2014 Jun;10(8):1487–500. doi: 10.2217/fon.14.29.
 70. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. Braz J Microbiol. 2022 Mar;53(1):33–50. doi: 10.1007/s42770–021–00675–0.
 71. Dorer M.S., Talarico S., Salama N.R. *Helicobacter pylori*'s unconventional role in health and disease. PLoS Pathog. 2009 Oct;5(10):e1000544. doi: 10.1371/journal.ppat.1000544.
 72. Zimmerman Ya.S. Eubiosis and dysbiosis of the gastrointestinal tract: myths and realities. Clinical medicine. 2013;91(1):4–11. (in Russ.)
Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 1. – С. 4–11.
 73. Prada C.F., Casadiego M.A., Freire C.C. Evolution of *Helicobacter* spp: variability of virulence factors and their relationship to pathogenicity. Peer J. 2022 Aug 29;10: e13120. doi: 10.7717/peerj.13120.
 74. Fox J.G. The non-H pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. Gut. 2002 Feb;50(2):273–83. doi: 10.1136/gut.50.2.273.
 75. Totten P.A., Fennell C.L., Tenover F.C. et al. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. J Infect Dis. 1985 Jan;151(1):131–9. doi: 10.1093/infdis/151.1.131.
 76. Matsumoto T., Goto M., Murakami H. et al. Multicenter study to evaluate bloodstream infection by *Helicobacter cinaedi* in Japan. J Clin Microbiol. 2007 Sep;45(9):2853–7. doi: 10.1128/JCM.00465–07.
 77. Murakami H., Goto M., Ono E., Sawabe E., Iwata M., Okuzumi K., Yamaguchi K., Takahashi T. Isolation of *Helicobacter cinaedi* from blood of an immunocompromised patient in Japan. J Infect Chemother. 2003 Dec;9(4):344–7. doi: 10.1007/s10156–003–0265–3.
 78. O'Rourke J.L., Grehan M., Lee A. Non-pylori *Helicobacter* species in humans. Gut. 2001 Nov;49(5):601–6. doi: 10.1136/gut.49.5.601.
 79. Rasmussen S.L., Ørsted I., Tarpgaard I.H., Nielsen H.L. *Helicobacter cinaedi* bacteraemia secondary to enterocolitis in an immunocompetent patient. Gut Pathog. 2021 Apr 23;13(1):26. doi: 10.1186/s13099–021–00422–8.
 80. Shakir S.M., Powers-Fletcher M.V., Slechte E.S., Fisher M.A. *Helicobacter canis* bacteraemia and cellulitis in a patient with end-stage renal disease. JMM Case Rep. 2017 Nov 8;4(11): e005126. doi: 10.1099/jm-mcr.0.005126.
 81. van der Vusse M.L., van Son W.J., Ott A., Manson W. *Helicobacter canis* bacteremia in a renal transplant patient. Transpl Infect Dis. 2014 Feb;16(1):125–9. doi: 10.1111/tid.12174.

82. Araoka H., Baba M., Kimura M., Abe M., Inagawa H., Yoneyama A. Clinical characteristics of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* and time required for blood cultures to become positive. *J Clin Microbiol.* 2014 May;52(5):1519–22. doi: 10.1128/JCM.00265–14.]
83. Sakoh T., Miyajima E., Endo Y. et al. *Helicobacter fenelliae* Localization to Diffuse Areas of Human Intestine, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2024 Jan;30(1):129–132. doi: 10.3201/eid3001.231049.]
84. Abd El-Ghany W.A. *Helicobacter pullorum*: A potential hurdle emerging pathogen for public health. *J Infect Dev Ctries.* 2020 Nov 30;14(11):1225–1230. doi: 10.3855/jidc.12843.]
85. Ceelen L., Decostere A., Verschraegen G., Ducatelle R., Haesebrouck F. Prevalence of *Helicobacter pullorum* among patients with gastrointestinal disease and clinically healthy persons. *J Clin Microbiol.* 2005 Jun;43(6):2984–6. doi: 10.1128/JCM.43.6.2984–2986.2005.]
86. Fox J.G., Dewhirst F.E., Shen Z. et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and bladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology.* 1998 Apr;114(4):755–63. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70589-x.]
87. Laharie D., Asencio C., Asselineau J. et al. Association between entero-hepatic *Helicobacter* species and Crohn's disease: a prospective cross-sectional study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):283–93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04034.x.]
88. Akhlaghi H., Javan A.J., Chashmi S.H.E. *Helicobacter pullorum* and *Helicobacter canadensis*: Etiology, pathogenicity, epidemiology, identification, and antibiotic resistance implicating food and public health. *Int J Food Microbiol.* 2024 Mar 2;413:110573. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110573.]
89. Fox J.G., Chien C.C., Dewhirst F.E., Paster B.J., Shen Z., Melito P.L., Woodward D.L., Rodgers F.G. *Helicobacter canadensis* sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen. *J Clin Microbiol.* 2000 Jul;38(7):2546–9. doi: 10.1128/JCM.38.7.2546–2549.2000.]
90. Melito P.L., Munro C., Chipman P.R., Woodward D.L., Booth T.F., Rodgers F.G. *Helicobacter winghamensis* sp. nov., a novel *Helicobacter* sp. isolated from patients with gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2001 Jul;39(7):2412–7. doi: 10.1128/JCM.39.7.2412–2417.2001.]
91. Leemann C., Gambillara E., Prod'hom G. et al. First case of bacteremia and multifocal cellulitis due to *Helicobacter canis* in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol.* 2006 Dec;44(12):4598–600. doi: 10.1128/JCM.01453–06.]
92. Mihevc M., Koren Krajnc M., Bombek Ihan M., Holc I. *Helicobacter canis* bacteraemia in a rheumatoid arthritis patient treated with tofacitinib: case report and literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Apr 8; 20(1):22. doi: 10.1186/s12941-021-00426-x.]
93. Murphy G., Freedman N.D., Abnet C.C. et al. *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter bilis* in liver and biliary cancers from ATBC and PLCO. *Helicobacter.* 2024 Jan-Feb;29(1): e13053. doi: 10.1111/hel.13053.]
94. Osaki T., Lin Y., Sasahira N. et al. Prevalence estimates of *Helicobacter* species infection in pancreatic and biliary tract cancers. *Helicobacter.* 2022 Feb;27(1): e12866. doi: 10.1111/hel.12866.]
95. Goji S., Tamura Y., Sasaki M. et al. *Helicobacter suis*-Infected Nodular Gastritis and a Review of Diagnostic Sensitivity for *Helicobacter heilmannii*-Like Organisms. *Case Rep Gastroenterol.* 2015 May 29;9(2):179–87. doi: 10.1159/000431169.]
96. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019 Sep;68(9):1545–1575. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318126.]
97. Meyer A.R., Goldenring J.R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol.* 2018 Sep;596(17):3861–3867. doi: 10.1113/JP275512.]
98. Parygina M.N., Mozgovoy S.I. Gastric mucosal atrophy: from morphologic phenomenon to diagnostic pattern detection in the aspect of gastric cancer prediction. *Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University.* 2021;1(1–2):214–222. (in Russ.)
Парыгина М.Н., Мозговой С.И. Атрофия слизистой оболочки желудка: от морфологического феномена к детекции диагностического паттерна в аспекте предикции рака желудка. *Научный вестник Омского государственного медицинского университета.* – 2021;1(1–2):214–222.]
99. Rugge M., Pennelli G., Pillozzi E., Fassan M., Ingravallo G., Russo V.M., Di Mario F.; Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43 Suppl 4: S373–84. doi: 10.1016/S1590-8658(11)60593-8.]
100. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1325–1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.]
101. Kuipers E.J. Pernicious Anemia, Atrophic Gastritis, and the Risk of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;13(13):2290–2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.013.]
102. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E. et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul 9;6(1):56. doi: 10.1038/s41572-020-0187-8.]
103. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004;(157):301–10. PMID: 15055303.]
104. Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I. et al. Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (8): 78–84. (in Russ.) doi: 110.26442/20751753.2020.8.200037.
Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (8): 78–84. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200037.]
105. Tsapyak T.A., Kliaritskaia I.L., Krivy V.V., Iskova I.A. Atrophic gastritis: focus on clinical significance. *Crimian therapeutic journal.* 2023;(2):50–55. (in Russ.)
Цапьяк Т.А., Кляритская И.Л., Кривой В.В., Искова И.А. Атрофический гастрит: фокус на клиническое значение // *Крымский терапевтический журнал.* 2023;(2):50–55.]
106. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161–81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.]
107. Samloff I.M., Varis K., Ihamaki T., Siurala M., Rotter J.I. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology.* 1982 Jul;83(1 Pt 2):204–9. PMID: 7084603.]

108. Kishikawa H., Nakamura K., Ojio K. et al. Relevance of pepsinogen, gastrin, and endoscopic atrophy in the diagnosis of autoimmune gastritis. *Sci Rep.* 2022 Mar 10;12(1):4202. doi: 10.1038/s41598-022-07947-1.
109. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLG staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008 Aug;40(8):650-8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.]
110. Robles C., Rudzite D., Polaka I. et al. Assessment of Serum Pepsinogens with and without Co-Testing with Gastrin-17 in Gastric Cancer Risk Assessment-Results from the GISTAR Pilot Study. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 19;12(7):1746. doi: 10.3390/diagnostics12071746.]
111. Ozhiganova N.V., Belkovets A.V., Kruchinina M.V. Early diagnosis of autoimmune gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(4):12-18. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-12-18.
Ожиганова Н.В., Белковец А.В., Кручинина М.В. Ранняя диагностика аутоиммунного гастрита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;(4):12-18. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-12-18.]
112. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C. et al.; Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut.* 2020 Dec;69(12):2093-2112. doi: 10.1136/gut-jnl-2020-322368.]
113. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019 Apr;51(4):365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883.]
114. Woo J.S., el-Zimaity H.M., Genta R.M., Yousfi M.M., Graham D.Y. The best gastric site for obtaining a positive rapid ureas test. *Helicobacter.* 1996 Dec;1(4):256-9. doi: 10.1111/j.1523-5378.1996.tb00048.x.]
115. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J.* 2015 Oct;3(5):429-31. doi: 10.1177/2050640615600968.]
116. Logan R.P., Walker M.M. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ.* 2001 Oct 20;323(7318):920-2. doi: 10.1136/bmj.323.7318.920.]
117. Comparison of quantifying *Helicobacter pylori* gastric infection by culture, histology and ¹³C urea breath test]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998 Apr;22(4):407-12. French. PMID: 9762270.]
118. Lehours P., Mégraud F. *Helicobacter pylori* molecular diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011 May;11(4):351-5. doi: 10.1586/erm.11.17.]
119. Miendje Deyi V.Y., Burette A., Bentatou Z. et al. Practical use of GenoType® HelicoDR, a molecular test for *Helicobacter pylori* detection and susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Aug;70(4):557-60. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.002.
120. Lee J.W., Kim N., Nam R.H. et al. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Sep;49(9):1058-67. doi: 10.3109/00365521.2014.894117.]
121. Leodolter A., Domínguez-Muñoz J.E., von Arnim U., Kahl S., Peitz U., Malfertheiner P. Validity of a modified ¹³C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol.* 1999 Aug;94(8):2100-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01284.x.]
122. Nocon M., Kuhlmann A., Leodolter A., Roll S., Vauth C., Willich S.N., Greiner W. Efficacy and cost-effectiveness of the ¹³C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess.* 2009 Oct 21;5:Doc14. doi: 10.3205/hta000076.]
123. Brandi G., Biavati B., Calabrese C. et al. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1756-61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00698.x.]
124. Trevisani L., Sartori S., Galvani F. et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1830-3. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01213.x.]
125. Choi J., Kim C.H., Kim D. et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, (13) C-urea breath test, and serology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;26(6):1053-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06705.x.]
126. Chehter E.Z., Bacci M.R., Fonseca F.L. et al. Diagnosis of the infection by the *Helicobacter pylori* through stool examination: method standardization in adults. *Clin Biochem.* 2013 Oct;46(15):1622-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.071.]
127. Ivashkin V.T., Maev I.V., Gorgun J.V. et al. Pathogenetic Treatment of Gastritis as a Basis for the Prevention of Gastric Cancer in the Countries of the Commonwealth of Independent States: Literature Review and the Resolution of a Scientific Symposium Held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(4):7-14. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14.
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Горгун Ю.В. и др. Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах - членах Содружества Независимых Государств (Обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018, г. Минск, Республика Беларусь). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(4):7-14. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14.]
128. Karateyev A. Ye., Moroz Ye.V., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(6):5-17. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17.
Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):5-17. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17.]
129. Ford A.C., Forman D., Hunt R.H., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014 May 20;348:g3174. doi: 10.1136/bmj.g3174.

130. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.K., Liao W.C., Wu M.S., Graham D.Y. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113–1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.]
131. 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.]
132. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.]
133. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8; gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.]
134. Espada M., Nyssen O.P., Gisbert J.P. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:251.]
135. Mayev I.V., Andreyev D.N., Bordin D.S. et al. *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. Effective pharmacotherapy. 2020;16(30):16–22. (In Russ.)
Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(30):16–22.]
136. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic archive*. 2020;92(11):24–30. (In Russ.)
Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив. 2020;92(11):24–30.]
137. Ding S.Z. Global whole family based-*Helicobacter pylori* eradication strategy to prevent its related diseases and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 14;26(10):995–1004. doi: 10.3748/wjg.v26.i10.995.]
138. Simadibrata D.M., Syam A.F., Lee Y.Y. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;37(12):2217–2228. doi: 10.1111/jgh.16017.]
139. Alkim H., Koksal A.R., Boga S., Sen I., Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017 Nov/Dec;24(6): e751-e757. doi: 10.1097/MJT.0000000000000389.]
140. Nyssen O.P., Moreira L., García-Morales N. et al. European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg): Most relevant results for clinical practice. *Frontiers in Gastroenterology*. 2022;(1):14.]
141. Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Fil T.S., Khubieva A.Kh. Evaluation of efficiency of H. Pylori eradication in case of addition of cytoprotective preparation rebamipide to the treatment: results of the BASTION trial. *Pharmateka*. 2017; (S5): 65–71. (in Russ.)
Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. Фарматека. 2017;(S5):65–71.]
142. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):940–956. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителый-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):940–956. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.]
143. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. doi: 10.3390/jcm8091498.]
144. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(4):20–24. doi:10.1111/jgh.12769.]
145. Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S. et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Moscow and propolis as a means of increasing the effectiveness of eradication. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(8):10–14. (in Russ.)
Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(8):10–14.]
146. Buckley M., Lacey S., Doolan A., Goodbody E., Seamans K. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: a placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutr*. 2018 Dec 7;4:48. doi: 10.1186/s40795-018-0257-4.]
147. Mehling H., Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients*. 2013 Aug 2;5(8):3062–73. doi: 10.3390/nu5083062.]
148. Yang C., Liang L., Lv P., Liu L., Wang S., Wang Z., Chen Y. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2021 Dec;26(6): e12856. doi: 10.1111/hel.12856.]
149. Bordin D.S., Voynovan I.N., Khomeriki S.G., Yanova O.B., Kim V.A., Bystrovskaya E.V., Shishin K.V. Efficiency and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Lvrach.ru*. 2016;5:106–110.
Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б., Ким В.А., Быстровская Е.В., Шишин К.В. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*. Лечащий врач. 2016;5:106–110.]
150. Uspenskiy Yu.P., Fomin Yu. A., Ivanov S.V., Menaker I.O. Evolution in eradication therapy of HP -associated diseases: beyond the standards? *RMJ*. 2016;(17):1144–1152. (in Russ.)
Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии HP-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? РМЖ. 2016;(17):1144–1152.]
151. hlynov I. B., Akimenko R.I., Voronova E.I. et al. Possible role of *Lactobacillus reuteri* for eradication

- of *Helicobacter pylori* in adults in real clinical practice. *Lvrach.ru*. 2020;(2):19–22. (in Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.45.81.004.
- Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Воронова Е.И. и др. Роль *Lactobacillus reuteri* DSM17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2020;(2):19–22. doi: 10.26295/OS.2020.45.81.004.]
152. Dekhnich N.N., Tryapushko A.A., Trushin I.V., Kuzmenkov A.Yu., Kozlov R.S. Results of an open-label, randomized, comparative clinical trial of nifuratel in the eradication of *Helicobacter pylori* infection in adult patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(2):119–127. (in Russ.)
- Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С. Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(2):119–127.]
153. Vasilevsky I.V. New approaches to *Helicobacter pylori* eradication using nifuroxazide. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2013;(1):8–14. (in Russ.)
- Василевский И.В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием нифуроксазида. *Международные Обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2013;(1):8–14.]
154. Ierardi E., Losurdo G., Mileti A. et al. The Puzzle of Coccoid Forms of *Helicobacter pylori*: Beyond Basic Science. *Antibiotics (Basel)*. 2020 May 31;9(6):293. doi: 10.3390/antibiotics9060293.
155. Ormeci A., Emrence Z., Baran B. et al. Can *Helicobacter pylori* be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 May;20(9):1795–7. PMID: 27212172.
156. Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;4:68–73. (in Russ.)
- Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *РМЖ*. 2021;4:68–73.
157. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1417–1423. doi: 10.1002/cpt.2015.]
158. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov;20 Suppl 6:11–9. doi: 10.1111/j.1365–2036.2004.02161.x.]
159. Abelö A., Andersson T.B., Antonsson M., Naudot A.K., Skånberg I., Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2000 Aug;28(8):966–72. PMID: 10901708.
160. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Nov;38(9):1129–37. doi: 10.1111/apt.12492.]
161. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004 Aug;32(8):821–7. doi: 10.1124/dmd.32.8.821.]
162. Gilard M., Arnaud B., Le Gal G., Abgrall J.F., Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2508–9. doi: 10.1111/j.1538–7836.2006.02162.x.
163. Focks J.J., Brouwer M.A., van Oijen M.G., Lanas A., Bhatt D.L., Verheugt F.W. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart*. 2013 Apr;99(8):520–7. doi: 10.1136/heartjnl-2012–302371.]
164. Blanco Dorado S., Maroñas Amigo O., Latorre-Pellicer A. et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Aug;86(8):1661–1666. doi: 10.1111/bcp.14267.]
165. Cytochrome P-450 CYP2C9 substrates // The DrugBank database. Available at: <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002634> (Accessed: 30.03.2020).]
166. Hunt R., Lazebnik L.B., Marakhouski Y.C., et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018 Jul-Dec;8(2):148–160. doi: 10.5005/jp-journals-10018–1281.]
167. Elwood P., Protty M., Morgan G., Pickering J., Delon C., Watkins J. Aspirin and cancer: biological mechanisms and clinical outcomes. *Open Biol*. 2022 Sep;12(9):220124. doi: 10.1098/rsob.220124.]
168. Zhang X., Feng Y., Liu X., Ma J., Li Y., Wang T., Li X. Beyond a chemopreventive reagent, aspirin is a master regulator of the hallmarks of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Jun;145(6):1387–1403. doi: 10.1007/s00432–019–02902–6.
169. Patrignani P., Patrono C. Aspirin and Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 30;68(9):967–76. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.083.]
170. Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., Sawaoka H., Hori M., DuBois R.N. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*. 1998 May 29;93(5):705–16. doi: 10.1016/s0092–8674(00)81433–6.]
171. Dovizio M., Alberti S., Guillem-Llobat P., Patrignani P. Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jan;114(1):118–27. doi: 10.1111/bcpt.12156.]
172. Li P., Ning Y., Li M. et al. Aspirin Is Associated With Reduced Rates of Venous Thromboembolism in Older Patients With Cancer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 Sep;25(5):456–465. doi: 10.1177/1074248420925021.]
173. Cheung K.S., Li B., Wong I.Y., Law S., Leung W.K. Benefit and Harm of Aspirin on Mortality From Gastrointestinal Cancers Vs Bleeding in *Helicobacter pylori*-Eradicated Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Sep;22(9):1810–1820. doi: 10.1016/j.cgh.2024.05.003.]
174. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J. et al.; COMPASS Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):403–412.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041.]
175. Jankowski J.A.Z., de Caestecker J., Love S.B. et al.; AspECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018 Aug 4;392(10145):400–408. doi: 10.1016/S0140–6736(18)31388–6.]
176. Moayyedi P., Armstrong D., Hunt R.H., Lei Y., Bukoski M., White R.J. The gain in quality-adjusted

- life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncomPASS – a cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2341–6. doi: 10.1038/ajg.2010.368.]
177. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Kochetov S.A. Clarithromycin as the main element of eradication therapy of diseases associated with *Helicobacter* infection. *Gastroenterology*. 2011;(1):88–93. (in Russ.)
 Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Кларитромицин как основной элемент эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией. *Гастроэнтерология*. 2011;(1):88–93.]
178. Zanichelli V., Sharland M., Cappello B. et al. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2023 Apr 1;101(4):290–6. doi: 10.2471/BLT.22.288614.]
179. Maev I.V., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.
 Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармако-терапия. 2020;16(30):16–22. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.]
180. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 24–30. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660 .2020.11.000795.
 Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 24–30. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000795.]
181. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 17;144(2):94–100. doi: 10.7326/0003–4819–144–2–200601170–00006.
182. Francesco V.D., Zullo A., Hassan C., Giorgio F., Rosania R., Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2011 Jun 15;2(3):35–41. doi: 10.4291/wjgp.v2.i3.35.]
183. Hirata K., Suzuki H., Nishizawa T. et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;25 Suppl 1: S75–9. doi: 10.1111/j.1440–1746.2009.06220.x.
184. Iwamoto A., Tanahashi T., Okada R. et al. Whole-genome sequencing of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* characterizes unidentified variants of multidrug resistant efflux pump genes. *Gut Pathog*. 2014 Jun 26;6:27. doi: 10.1186/1757–4749–6–27.]
185. Tsugawa H., Suzuki H., Muraoka H., Ikeda F., Hirata K., Matsuzaki J., Saito Y., Hibi T. Enhanced bacterial efflux system is the first step to the development of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jan 14;404(2):656–60. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.034.]
186. van Amsterdam K., Bart A., van der Ende A. A *Helicobacter pylori* TolC efflux pump confers resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr;49(4):1477–82. doi: 10.1128/AAC.49.4.1477–1482.2005.]
187. Gerrits M.M., van Vliet A.H., Kuipers E.J., Kusters J.G. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*. 2006 Nov;6(11):699–709. doi: 10.1016/S1473–3099(06)70627–2.]
188. Gerrits M.M., Berning M., Van Vliet A.H., Kuipers E.J., Kusters J.G. Effects of 16S rRNA gene mutations on tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep;47(9):2984–6. doi: 10.1128/AAC.47.9.2984–2986.2003.
189. Gerrits M.M., de Zoete M.R., Arents N.L., Kuipers E.J., Kusters J.G. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Sep;46(9):2996–3000. doi: 10.1128/AAC.46.9.2996–3000.2002.]
190. Tankovic J., Lascols C., Sculo Q., Petit J.C., Soussy C.J. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3942–4. doi: 10.1128/AAC.47.12.3942–3944.2003.]
191. Kwon D.H., Lee M., Kim J.J., Kim J.G., El-Zaatari F.A., Osato M.S., Graham D.Y. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jan;45(1):306–8. doi: 10.1128/AAC.45.1.306–308.2001.]
192. Kunin C.M. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin Infect Dis*. 1996 Apr;22 Suppl 1: S3–13; discussion S13–4. doi: 10.1093/clinids/22.supplement_1.s3.]
193. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update. *Metallomics*. 2012 Mar;4(3):239–43. doi: 10.1039/c2mt00180b.]
194. Keogan D.M., Griffith D.M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. *Molecules*. 2014 Sep 23;19(9):15258–97. doi: 10.3390/molecules190915258.]
195. Zhang L., Mulrooney S.B., Leung A.F., Zeng Y., Ko B.B., Hausinger R.P., Sun H. Inhibition of urease by bismuth(III): implications for the mechanism of action of bismuth drugs. *Biometals*. 2006 Oct;19(5):503–11. doi: 10.1007/s10534–005–5449–0.]
196. Jin L., Szeto K.Y., Zhang L., Du W., Sun H. Inhibition of alcohol dehydrogenase by bismuth. *J Inorg Biochem*. 2004 Aug;98(8):1331–7. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2004.03.016.]
197. Chiang T.H., Chen C.C., Tseng P.H., Liou J.M., Wu M.S., Shun C.T., Lee Y.C., Graham D.Y. Bismuth salts with versus without acid suppression for *Helicobacter pylori* infection: A transmission electron microscope study. *Helicobacter*. 2021 Jun;26(3): e12801. doi: 10.1111/hel.12801.]
198. Liao J., Zheng Q., Liang X., Zhang W., Sun Q., Liu W., Xiao S., Graham D.Y., Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter*. 2013 Oct;18(5):373–7. doi: 10.1111/hel.12052.]
199. Casas D. et al. Patrón de prescripción de probióticos adyuvantes a la terapia erradicadora frente a *Helicobacter pylori*: resultados del registro europeo sobre el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* (HP-EUREG) // *Gastroenterología y hepatología*: 26.ª Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología: Madrid, 29–31 de marzo 2023: contenidos del congreso/Asociación Española de Gastroenterología. Madrid: Elsevier España, 2023, vol. 46, suppl. 3. – 2023.]

200. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf> accessed: 05.09.2024.;
201. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2019 Oct 2;14(10): e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
202. Hauser G., Salkic N., Vukelic K., JajacKnez A., Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Medicine (Baltimore). 2015 May;94(17): e685. doi: 10.1097/MD.0000000000000685.;
203. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I. et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. Eur J Clin Pharmacol. 2019 May;75(5):639–645. doi: 10.1007/s00228-019-02625-0.;
204. Nista E.C., Candelli M., Cremonini F. et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Nov 15;20(10):1181–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02274.x.
205. Plomer M., Iii Perez M., Greifenberg D.M. Effect of Bacillus clausii Capsules in Reducing Adverse Effects Associated with *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. Infect Dis Ther. 2020 Dec;9(4):867–878. doi: 10.1007/s40121-020-00333-2.
206. Bekar O., Yilmaz Y., Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. J Med Food. 2011 Apr;14(4):344–7. doi: 10.1089/jmf.2010.0099.
207. Viazis N., Argyriou K., Kotzampassi K. et al. A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard *Helicobacter pylori*-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates. Nutrients. 2022 Feb 1;14(3):632. doi: 10.3390/nu14030632.]
208. Ermolenko E.I., Molostova A.S., Gladyshev N.S. Eradication therapy of helicobacteriosis with probiotics, problems, and prospects. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;(9):60–72. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-60-72.
Ермоленко Е.И., Молостова А.С., Гладышев Н.С. Эрадикационная терапия хеликобактериоза при помощи пробиотиков: проблемы и перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):60–72.;
209. Kononova A.G., Kolbasnikov S.V., Beldiev S.N. The role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens: current evidence of effectiveness. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022;(4):160–168. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-160-168.
Кононова А.Г., Колбасников С.В., Бельдиев С.Н. Роль пробиотиков в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*: современные доказательства эффективности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(4):160–168. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-160-168.]
210. Osipenko M.F., Zhuk E.A., Drobysheva V.P., Litvinova N.V., Livzan M.A., Gaus O.V. Probiotics in the *Helicobacter pylori* eradication therapy. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):274–282 (in Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5.
- Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Дробышева В.П., Литвинова Н.В., Ливзан М.А., Гаус О.В. Место пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):274–282. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5.]
211. Eslami M., Yousefi B., Kokhaei P. et al. Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases? Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2019 Jun;64:99–108. doi: 10.1016/j.cimid.2019.02.010.]
212. Chen C.C., Liou J.M., Lee Y.C., Hong T.C., El-Omar E.M., Wu M.S. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. Gut Microbes. 2021 Jan-Dec;13(1):1–22. doi: 10.1080/19490976.2021.1909459.]
213. Parth K., Prudhivi R., Palatheeya S. et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri Supplementation in Eradication of *H. pylori*: A Comparison Study with Triple Drug Therapy. Journal of Pharmaceutical Research International. 2021;33(52B):151–159. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i52B33611.]
214. Liang B., Yuan Y., Peng X.J., Liu X.L., Hu X.K., Xing D.M. Current and future perspectives for *Helicobacter pylori* treatment and management: From antibiotics to probiotics. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Nov 25;12:1042070. doi: 10.3389/fcimb.2022.1042070.]
215. Nanghibzadeh N., Salmani F., Nomiri S., Tavakoli T. Investigating the Effect of Quadruple Therapy with Saccharomyces Boulardii or Lactobacillus Reuteri Strain (DSMZ 17648) Supplements on Eradication of Helicobacter Pylori and Treatments Side Effects: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. Research Gate. doi: 10.21203/rs.3.rs-910711/v1.]
216. Zhang L., Zhao M., Fu X. Gastric microbiota dysbiosis and *Helicobacter pylori* infection. Front Microbiol. 2023 Mar 30;14:1153269. doi: 10.3389/fmicb.2023.1153269.]
217. Li Y., He C., Lu N. Impacts of *Helicobacter pylori* infection and eradication on gastrointestinal microbiota: An up-to-date critical review and future perspectives. Chin Med J (Engl). 2024 Dec 5;137(23):2833–2842. doi: 10.1097/CM9.00000000000003348.]
218. Peddle S.D., Hodgson R.J., Borrett R.J. et al. Practical applications of soil microbiota to improve ecosystem restoration: current knowledge and future directions. Biol Rev Camb Philos Soc. 2025 Feb;100(1):1–18. doi: 10.1111/brv.13124.]
219. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. Ther Adv Infect Dis. 2023 Feb 24;10:20499361231154443. doi: 10.1177/20499361231154443.]
220. Yu X., Jin Y., Zhou W. et al. Rifaximin Modulates the Gut Microbiota to Prevent Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis Without Impacting the Resistome. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jan 18;11:761192. doi: 10.3389/fcimb.2021.761192.]
221. Bajaj J.S., Ng S.C., Schnabl B. Promises of microbiome-based therapies. J Hepatol. 2022 Jun;76(6):1379–1391. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.003.]
222. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Nista E.C. et al. Rifaximin-based regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: a pilot study. Dig Dis. 2006;24(1–2):195–200. doi: 10.1159/000090330.
223. Gasbarrini A., Gasbarrini G., Pelosini I., Scarpignato C. Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifaximin-based regimens effective? Digestion. 2006;73 Suppl 1:129–35. doi: 10.1159/000089788.]
224. Wang Y., Tang J., Zhou S., Liang T.T., Wang F.F., Ning H. Effectiveness and Safety of Rifaximin-Containing

- Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication: Systematic Review – Are They Potential Eradication Regimens? *Infect Drug Resist.* 2022 Jul 13;15:3733–3749. doi: 10.2147/IDR.S371131.]
225. Ke S., Weiss S.T., Liu Y.Y. Rejuvenating the human gut microbiome. *Trends Mol Med.* 2022 Aug;28(8):619–630. doi: 10.1016/j.molmed.2022.05.005.]
226. Ong I.J., Loo K.-Y., Law L.N.-S. et al. Exploring the Impact of *Helicobacter pylori* and Potential Gut Microbiome Modulation. *Progress In Microbes & Molecular Biology.* 2023;6(1). doi: 10.36877/pmmmb.a0000273.]
227. Liou J.M., Chen C.C., Chang C.M. et al.; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2019 Oct;19(10):1109–1120. doi: 10.1016/S1473–3099(19)30272–5.]
228. Jiang Y., Zhang R., Fang Y. et al. P-CAB versus PPI in the eradication of *Helicobacter pylori*: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2024 May 14;17:17562848241241223. doi: 10.1177/17562848241241223.]
229. Liang J.W., Xiong S., Jia Y.G. et al. Comparison of vonoprazan bismuth-containing triple therapy with quadruple therapy in *Helicobacter pylori*-infected treatment-naive patients: a prospective multicenter randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Nov;39(11):2293–2298. doi: 10.1111/jgh.16679.]
230. Park C.H., Song M.J., Jung B.W., Park J.H., Jung Y.S. Comparative Efficacy of 14-Day Tegoprazan-Based Triple vs. 10-Day Tegoprazan-Based Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *J Pers Med.* 2022 Nov 17;12(11):1918. doi: 10.3390/jpm12111918.]
231. Jung Y.S., Kim S., Kim H.Y., Noh S.J., Park J.H., Park C.H. 7-day versus 14-day tegoprazan-based triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection: Real-world evidence. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Oct;37(10):1911–1918. doi: 10.1111/jgh.15939.]
232. Jung Y.S., Kim S., Kim H.Y., Noh S.J., Park J.H., Sohn C.I., Park C.H. Efficacy and Tolerability of 14-Day Tegoprazan-versus Rabeprazole-Based Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori*: A Real-World Evidence Study. *Gut Liver.* 2023 Sep 15;17(5):711–721. doi: 10.5009/gnl220218.]
233. Cho J.H. Bismuth add-on improves the efficacy of 2-week tegoprazan-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a real-world evidence study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024 Sep;22(9):793–799. doi: 10.1080/14787210.2024.2329251.]
234. Lee J.W., Kim N., Nam R.H., Yu J.E., Son J.H., Lee S.M., Lee D.H. Efficacy of Tegoprazan for Improving the Susceptibility of Antimicrobial Agents against Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori*. *Gut Liver.* 2021 Jan 15;15(1):53–60. doi: 10.5009/gnl20247.]
235. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Jun;42(2):211–7. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.]
236. Livzan M.A., Gauss O.V., Mozgovoy S.I. Chronic atrophic gastritis: tactics of patient curation. *breast cancer. Medical review.* 2021;5(6):427–432. (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–427–432.
Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 6: 427–432. doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–427–432.]
237. International Agency for Research on Cancer. IARC (1994) Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 61), Lyon, IARC Available at: <https://www.iarc.who.int/world-cancer-report-content-overview/> (Accessed 21.03.2024).]
238. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007 Jun;56(6):772–81. doi: 10.1136/gut.2006.101634.]
239. Niv Y., Rokkas T. MUC1 expression in the gastric mucosa of *Helicobacter pylori* positive gastritis – A systematic review and meta-analysis. *Microb Health Dis.* 2023; 5: e952. doi: 10.26355/mhd_202311_952.]
240. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758.
Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758.]
241. Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):81–87. doi: 10.22416/1382–4376–2023–33–6–81–87.
Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):81–87. doi: 10.22416/1382–4376–2023–33–6–81–87.]
242. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 97–104. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.]
243. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Batyukina S.V., Chermushkin S.V. Gastroprotective therapy in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy: A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):368–374. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.5.202294.
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Батюкина С.В., Чермушкин С.В. Гастропротективная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию. Consilium Medicum. 2023;25(5):368–374. doi: 10.26442/20751753.2023.5.202294.]
244. Ratnikova A., Grinevich V., Ratnikov V. et al. Significance of indicators of intestinal permeability, the state of the microbiota in the development of gastroenterological manifestations in the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Vrach.* 2022; 33 (1): 80–88. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305–2022–01–14.
Ратникова А.К., Гриневич В.Б., Ратников В.А. и др. Значение показателей кишечной проницаемости, состояния микробиоты в развитии гастроэнтерологических проявлений при лечении больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Вrach. 2022; 33 (1): 80–88. doi: 10.29296/25877305–2022–01–14.]

245. Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S. et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2022.5.201863.
Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. doi: 10.26442/20751753.2022.5.201863.]
246. Uspensky Y.P., Baryshnikova N.V., Krasnov A.A., Petlenko S.V., Apryatina V.A. Topical issues of prevention of stomach cancer. *Consilium medicum*. 2022;24(5):357–364. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2022.5.201922.
Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрытина В.А. Актуальные вопросы профилактики рака желудка. *Consilium medicum*. 2022; 24(5): 357–364. doi: 10.26442/20751753.2022.5.201922.]
247. Uspensky Yu. P., Baryshnikova N.V., Krasnov A.A., Petlenko S.V., Apryatina V.A. The effect of Regasthym Gastro on the restoration of acid production in the stomach according to daily pH-metry in patients with chronic atrophic gastritis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;198(2): 40–47. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–40–47.
Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрытина В.А. Влияние Регастим Гастро на восстановление кислотопродукции в желудке по данным суточной рН-метрии у больных хроническим атрофическим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2): 40–47. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–40–47.]
248. Patel A.D., Prajapati N.K. Review on biochemical importance of vitamin-U. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2012, 4(1):209–215.
249. Kopsinski J.S., Fogarty R., McVeigh J. Effect of s-methylmethionine sulphonium chloride on oesophagogastric ulcers in pigs. *Aust Vet J*. 2007 Sep;85(9):362–7. doi: 10.1111/j.1751–0813.2007.00197.x.
250. Ichikawa T, Ito Y, Saegusa Y, Iwai T, Goso Y, Ikezawa T, Ishihara K. Effects of combination treatment with famotidine and methylmethionine sulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):488–92. doi: 10.1111/j.1440–1746.2008.05667.x.
251. Lee N.Y., Park K.Y., Min H.J., Song K.Y., Lim Y.Y., Park J., Kim B.J., Kim M.N. Inhibitory Effect of Vitamin U (S-Methylmethionine Sulfonium Chloride) on Differentiation in 3T3-L1 Pre-adipocyte Cell Lines. *Ann Dermatol*. 2012 Feb;24(1):39–44. doi: 10.5021/ad.2012.24.1.39.]
252. Gezginci-Oktayoglu S., Turkyilmaz I.B., Ercin M., Yanardag R., Bolkent S. Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties. *Protoplasma*. 2016 Jan;253(1):127–35. doi: 10.1007/s00709–015–0796–3.
253. Ganu R.S., Ishida Y., Koutmos M., Kolokotronis S.O., Roca A.L., Garrow T.A., Schook L.B. Evolutionary Analyses and Natural Selection of Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase (BHMT) and BHMT2 Genes. *PLoS One*. 2015 Jul 27;10(7): e0134084. doi: 10.1371/journal.pone.0134084.]
254. Celik E., Tunali S., Gezginci-Oktayoglu S., Bolkent S., Can A., Yanardag R. Vitamin U prevents valproic acid-induced liver injury through supporting enzymatic antioxidant system and increasing hepatocyte proliferation triggered by inflammation and apoptosis. *Toxicol Mech Methods*. 2021 Oct;31(8):600–608. doi: 10.1080/15376516.2021.1943089.
255. Ivashkin K.V., Izatullaev E.A., Korneeva V.R. Gastric Cytoprotection as Basis of Gastrointestinal Mucosa Protection and Repair in Erosive Ulcerative Lesions of Various Aetiologies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):7–17. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–7–17.
Ивашкин К.В., Изатуллаев Е.А., Корнеева В.Р. Желудочная цитопротекция как основа защиты и восстановления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(5):7–17. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–7–17.]
256. Ichikawa T., Ito Y., Saegusa Y., Iwai T., Goso Y., Ikezawa T., Ishihara K. Effects of combination treatment with famotidine and methylmethionine sulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):488–92. doi: 10.1111/j.1440–1746.2008.05667.x.
257. Drozdov V.N., Shih E.V., Astapovskij A.A., Pavlova L.I., Tormyshov I.A. Effect of 6-month S-methylmethionine intake on the quality of life and dyspepsia symptoms in patients with chronic gastritis. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2023; 92 (2): 80–6. (in Russ.) doi: 10.33029/0042–8833–2023–92–2–80–86.
Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Павлова Л.И., Тормышов И.А., Пономаренко Т.М. Влияние 6-месячного приема S-метилметионина на качество жизни и симптомы диспепсии у пациентов с хроническим гастритом. *Вопросы питания*. 2023. Т. 92, № 2. С. 80–86. doi: 10.33029/0042–8833–2023–92–2–80–86.
258. Tryapysheko A.A., Dekhnich N.N. Combination of gastroprotectors and probiotics in the eradication of *H. pylori* infection: results of a randomized comparative clinical trial. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023; 25(2):142–149.
Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н. Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. Том 25, № 2, 2023, с. 142–149.
259. Khlynov I.B., Khlynova R.I., Abduragimova L. Effectiveness and safety of vitamin U in patients with dyspepsia in real clinical practice. *Vrach*. 2023;34(11):30–33. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305–2023–11–07.
Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Абдурагимова Л.З. Эффективность и безопасность витамина U у больных диспепсией в реальной клинической практике. *Врач*. 2023; (11): 30–33. doi: 10.29296/25877305–2023–11–07.]
260. Khomeriki NM, Morozov IA. Peculiarities of cytoprotection in the stomach and some aspects of pharmacological action of bismuth drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(11):112–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2017–11–112–119.
Хомерики НМ, Морозов ИА. Особенности цитопротекции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висму-

- та. Медицинский Совет. 2017;(11):112–119. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-112-119.]
261. Abduragimova L., Khlynov I., Khlynova R. Autoimmune gastritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Vrach (The Doctor)*. 2023; (12): 86–90. doi: 10.29296/25877305-2023-12-18.
Абдурагимова Л.З., Хлынов И.Б., Хлынова Р.И. и др. Аутоиммунный гастрит: клиника, диагностика, лечение. *Врач*. 2023; (12): 86–90. doi: 10.29296/25877305-2023-12-18.]
262. Pilat T.L., Minushkin O.N., Lazebnik L.B., Zverkov I.V., Kuznetsova Y.G., Khanferyan R.A. Features of diet therapy for *H. pylori* associated diseases of the gastrointestinal tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(15):46–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61.
Пилат Т.Л., Минушкин О.Н., Лазебник Л.Б., Зверков И.В., Кузнецова Ю.Г., Ханферьян Р.А. Особенности диетотерапии при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский Совет*. 2022;(15):46–61. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61.]
263. Baker D.A. Plants against *Helicobacter pylori* to combat resistance: An ethnopharmacological review. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020 May 21;26: e00470. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00470.]
264. Valieva Z.S. Efficacy of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery. *Economics and Society*. 2023;2 (105):513–516. (in Russ.)
Валиева З.С. Неэффективность антигеликобактерной терапии. *Экономика и социум*. – 2023. – № . 2 (105). – С.513–516.]
265. Graham D.Y., El-Serag H.B. European Registry on *Helicobacter pylori* management shows that gastroenterology has largely failed in its efforts to guide practitioners. *Gut*. 2021 Jan;70(1):1–2. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322385.]
266. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B. et al.; Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021 Jan;70(1):40–54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372.]
267. Bordin D.S. Errors in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: in anticipation of new conciliation documents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):5–14. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14.
Бордин Д.С. Ошибки диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*: в преддверии новых согласительных документов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(9):5–14. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14.]
268. Lazebnik L.B. Patient compliance improvement as one of the conditions for reducing antibiotic resistance and increasing the effectiveness of anti-*Helicobacter* therapy. *RMJ. Medical Review*. 2018; 7(II):72–76. (in Russ.)
Лазебник Л.Б. Повышение комплаентности пациентов как одно из условий снижения антибиотикорезистентности и повышения эффективности антигеликобактерной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. № 7(II). С. 72–76.]
269. Al-Eidan F.A., McElnay J.C., Scott M.G., McConnell J.B. Management of *Helicobacter pylori* eradication – the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Feb;53(2):163–71. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x.]
270. Shcherbakov P., Potapov A., Dublina E. Et al. Schemes for the eradication of *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole among children. *Current Pediatrics*. 2007;6(5):100–104. (in Russ.)
Щербаков П., Потапов А., Дублина Е. и др. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):100–104.
271. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992 Feb;102(2):493–6. doi: 10.1016/0016-5085(92)90095-g.]
272. Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.P. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Mar;26(3):216–9. PMID: 11981460.]
273. Boltin D., Ben-Zvi H., Perets T.T., Kamenetsky Z., Samra Z., Dickman R., Niv Y. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? *J Clin Microbiol*. 2015 Feb;53(2):522–7. doi: 10.1128/JCM.03001-14.]
274. Minushkin O., Zverkov I., Volodin D., Ivanova O., Shuleshova A. Efficiency of the drug “Pilobact AM” in eradication therapy of duodenal ulcer. *Doctor*. 2008;5:67–9.
Минушкин О., Зверков И., Володин Д., Иванова О., Шулешова А. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;5:67–9.
275. Lazebnik L.B. Increasing the efficiency of eradication anti-*Helicobacter* therapy by combined pharmaceuticals set use. *THERAPY*. 2022;8(5):129–135. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2022.5.129-135.
Лазебник Л.Б. Повышение эффективности эрадикационной антигеликобактерной терапии с использованием комбинированного набора фармпрепаратов. *Терапия*. 2022. – Т. 8. – № . 5. – С. 129–135. doi: 10.18565/therapy.2022.5.129-135.]
276. Tringali A., Thomson M., Dumonceau J.M. et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy*. 2017 Jan;49(1):83–91. doi: 10.1055/s-0042-111002.]
277. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15; S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.]
278. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K. et al.; ESPGHAN, NASPGHAN. 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.]
279. Roma E., Miele E. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics. *Helicobacter*. 2015 Sep;20 Suppl 1:47–53. doi: 10.1111/hel.12257.]
280. Kornienko E.A. *Helicobacter pylori* infection in children. Moscow. GEOTAR-media, 2011, 272 p. (in Russ.)
Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. – ГЭОТАР-медиа, М., 2011, 272 с.]
281. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. 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.

282. Zhu R., Chen K., Zheng Y.Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):18013–21. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18013.].
283. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016 Aug;4(4):546–61. doi: 10.1177/2050640615617358.
284. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R., Liu J., Zhao Q., Li J. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;73(10):1199–1208. doi: 10.1007/s00228–017–2291–6.].
285. Kornienko E.A., Parolova N.I. Microbiota of the stomach and the potential of probiotics in *H. pylori* eradication. *Pharmateca*. 2017; 13: 24–30. (in Russ.)
Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Микробиота желудка и возможности пробиотиков в эрадикации *H. pylori*. *Фарматека*. 2017; 13: 24–30.].
286. Cardaropoli S., Rolfo A., Todros T. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):654–64. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.654.
287. Burkov S.G., Bordin D.S., Sharapova E.I., Markina N.F. Influence of *Helicobacter pylori* on clinical course of pregnancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(5):20–23. (In Russ.)
Бурков С.Г., Бордин Д.С., Шарапова Е.И., Маркина Н.Ф. Влияние *Helicobacter pylori* на течение беременности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(5):20–23.].
288. Franceschi F., Di Simone N., D'Ippolito S. et al. Antibodies anti-CagA cross-react with trophoblast cells: a risk factor for pre-eclampsia? *Helicobacter*. 2012 Dec;17(6):426–34. doi: 10.1111/j.1523–5378.2012.00966.x.].
289. Karaer A., Ozkan O., Ozer S., Bayir B., Kilic S., Babur C., Danişman N. Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in early pregnancy. A seroepidemiologic study. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(1):44–6. doi: 10.1159/000115845.
290. Sandven I., Abdelnoor M., Wethe M., Nesheim B.I., Vikanes A., Gjønnnes H., Melby K.K. *Helicobacter pylori* infection and Hyperemesis gravidarum. An institution-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(7):491–8. doi: 10.1007/s10654–008–9261–3.
291. Golberg D., Szilagyi A., Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):695–703. doi: 10.1097/01.AOG.0000278571.93861.26.
292. Guven M.A., Ertas I.E., Coskun A., Ciragil P. Serologic and stool antigen assay of *Helicobacter pylori* infection in hyperemesis gravidarum: which test is useful during early pregnancy? *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;50(1):37–41. doi: 10.1016/j.tjog.2009.11.003.
293. Frigo P., Lang C., Reisenberger K., Kölbl H., Hirschl A.M. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol*. 1998 Apr;91(4):615–7. doi: 10.1016/s0029–7844(97)00709–6.
294. Kazerooni T., Taallom M., Ghaderi A.A. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Dec;79(3):217–20. doi: 10.1016/s0020–7292(02)00298–9.
295. Salimi-Khayati A., Sharami H., Mansour-Ghanaei F., Sadri S., Fallah M.S. *Helicobacter pylori* aeropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit*. 2003 Jan;9(1): CR12–5. PMID: 12552243.
296. Cevrioglu A.S., Altindis M., Yilmazer M., Fenkci I.V., Ellidokuz E., Kose S. Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in grvida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Apr;30(2):136–41. doi: 10.1111/j.1447–0756.2003.00173.x.
297. Koçak I., Akcan Y., Ustün C., Demirel C., Cengiz L., Yanik F.F. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999 Sep;66(3):251–4. doi: 10.1016/s0020–7292(99)00091–0.
298. Bezircioğlu I., Elveren H.B., Baloğlu A., Biçer M. The positivity of *Helicobacter pylori* Stool Antigen in patients with Hyperemesis gravidarum. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011 Jun 1;12(2):71–4. doi: 10.5152/jtgg.2011.18.
299. Kazemzadeh M., Kashanian M., Baha B., Sheikhsari N. Evaluation of the relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hyperemesis Gravidarum. *Med J Islam Repub Iran*. 2014 Jul 21;28:72. PMID: 25405137.
300. Niemeijer M.N., Grooten I.J., Vos N. et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug;211(2):150.e1–15. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.012.].
301. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):323–40. doi: 10.1111/j.1523–5378.2008.00617.x.
302. Weyermann M., Rothenbacher D., Gayer L. et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in iron deficiency during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):548–53. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.028.
303. Mulayim B., Celik N.Y., Yanik F.F. *Helicobacter pylori* infection detected by 14C-urea breath test is associated with iron deficiency anemia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Dec;34(6):980–5. doi: 10.1111/j.1447–0756.2008.00822.x.
304. Malik R., Guleria K., Kaur I., Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. *Indian J Med Res*. 2011 Aug;134(2):224–31. PMID: 21911976.].
305. Ponzetto A., Cardaropoli S., Piccoli E., Rolfo A., Gennero L., Kanduc D., Todros T. Pre-eclampsia is associated with *Helicobacter pylori* seropositivity in Italy. *J Hypertens*. 2006 Dec;24(12):2445–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280109e8c.
306. Blecker U., Lanciers S., Keppens E., Vandenplas Y. Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Jul;19(1):87–90. doi: 10.1097/00005176–199407000–00014.
307. Bunn J.E., Thomas J.E., Harding M., Coward W.A., Weaver L.T. Placental acquisition of maternal specific IgG and *Helicobacter pylori* colonization in infancy. *Helicobacter*. 2003;8(5):568–72. doi: 10.1046/j.1523–5378.2003.00178.x.].
308. Rothenbacher D., Bode G., Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol*. 2002 Jun;31(3):632–7. doi: 10.1093/ije/31.3.632.].
309. Kitagawa M., Natori M., Katoh M., Sugimoto K., Omi H., Akiyama Y., Sago H. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J Obstet Gynaecol Res*. 2001 Aug;27(4):225–30. doi: 10.1111/j.1447–0756.2001.tb01256.x.

310. Yang Y.J., Sheu B.S., Lee S.C., Yang H.B., Wu J.J. Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to *H. pylori* acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation. *Helicobacter*. 2005 Jun;10(3):249–55. doi: 10.1111/j.1523–5378.2005.00317.x.]
311. Burkov S.G., Polozhenkova L.A. [Diseases of the digestive system and pregnancy]. Handbook of gastroenterology / Edited by F.I. Komarov, A.L. Grebenev. Moscow: Medicine, 1996;3:720. (in Russ.)
Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Болезни органов пищеварения и беременность/ Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. М.: Медицина, 1996;3:720.]
312. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M., Manca A., Graham D.Y. Lactobacillus reuteri in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Emerg Med*. 2014 Sep;9(6):649–54. doi: 10.1007/s11739–013–1013-z.
313. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015 Jun;7(2):91–100. doi: 10.1007/s12602–014–9181–3.]
314. Eremina E. Yu. Heartburn in pregnant women: safe treatment. *Doctor*. 2016;(10):17–21. (in Russ.)
Еремина Е.Ю. Изжога у беременных: безопасное лечение. *Врач*. 2016. -№ 10. -С.17–21.]
315. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(5):849–77. doi: 10.1016/j.bpg.2007.06.002.
316. Kivi M., Johansson A.L., Reilly M., Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect*. 2005 Aug;133(4):645–52. doi: 10.1017/s0950268805003900.]
317. Kato M., Ota H., Okuda M. et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter*. 2019 Aug;24(4): e12597. doi: 10.1111/hel.12597.]
318. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D., Margantinis G., Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;22(9):1128–33. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283398d37.]
319. Livzan M.A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (8): 141–147. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000386.
Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (8): 141–147. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000386.]
320. Luzina E.V., Lazebnik L.B., Lareva N.V., Chartorizhskaya N.N., Dutova A.A., Melnikov V.V., Mutsolgov T.B. Experience of Chita the program of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine “Physicians without helicobacteriosis”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):34–46. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–34–46.
Лузина Е.В., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В., Чарторижская Н.Н., Дутова А.А., Мельников В.В., Муцольгова Т.Б. Читинский опыт программы Научного Общества Гастроэнтерологов России и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов «Медики без хеликобактериоза». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(3):34–46. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–34–46.]
321. Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Sablin O.A., Prischepova Ye.A. *Helicobacter pylori* infection diagnostics and choice of eradication treatment: results of inquiry of doctors from different regions of Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):33–41. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–33–41.
Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):33–41. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–33–41.]
322. Peters C., Schablon A., Harling M., Wohler C., Costa J.T., Nienhaus A. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011 May 31;11:154. doi: 10.1186/1471–2334–11–154.
323. Kheyre H., Morais S., Ferro A., Costa A.R., Norton P., Lunet N., Peleteiro B. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Aug;91(6):657–674. doi: 10.1007/s00420–018–1315–6.]
324. Kim H.Y., Kim N., Kim S.M., Seo J.H., Park E.H., Lee D.H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Korean Health Personnel. *Gut Liver*. 2013 Nov;7(6):648–54. doi: 10.5009/gnl.2013.7.6.648.]
325. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12818–38. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12818.
326. Maev I.V., Bakulin I.G., Kurilovich S.A., Bakulina N.V., Andreev N.G., Golubev N.N. *Helicobacter pylori* and extragastrroduodenal diseases: the proven facts and assumptions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(3):45–59. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2018703145.
Маев И.В., Бакулин И.Г., Курилович С.А., Бакулина Н.В., Андреев Н.Г., Голубев Н.Н. *Helicobacter pylori* и экстрагастродуоденальные заболевания: доказанные факты и предположения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(3):45–59. doi: 10.17116/dokgastro2018703145.]
327. Kumar A., Sharma E., Marley A., Samaan M.A., Brookes M.J. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Jan;9(1): e000759. doi: 10.1136/bmj-gast-2021–000759.]
328. Mulayamkuzhiyil Saju J., Mandal N., Kham N.I. et al. Is *Helicobacter Pylori* a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 13;14(9): e29112. doi: 10.7759/cureus.29112.
329. Demerdash D.M.E., Ibrahim H., Hassan D.M., Moustafa H., Tawfik N.M. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Jul-Sep;40(3):219–225. doi: 10.1016/j.htct.2018.02.001.
330. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A. et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):88–92. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7921.]
331. Kibru D, Gelaw B, Alemu A, Addis Z. *Helicobacter pylori* infection and its association with anemia among adult dyspeptic patients attending Butajira Hospital, Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 9;14:656. doi: 10.1186/s12879–014–0656–3.

332. Asimwe D., Bangi I., Esanyu J. et al. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Anemia Among Adult Dyspeptic Patients Attending Kiryandongo General Hospital, Uganda. *J Blood Med.* 2023 Jan 24;14:57–66. doi: 10.2147/JBM.S392146.]
333. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017 Feb;22(1). doi: 10.1111/hel.12330.]
334. Mayev I.V., Kochetov S.A. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in iron-deficiency anemia: features of comprehensive treatment approach. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(1):29–36. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–1–29–36.
Маев И.В., Кочетов С.А. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(1):29–36. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–1–29–36.]
335. Gheibi Sh., Farrokh-Eslamlou H.R., Noroozi M., Pakniyat A. Refractory iron deficiency anemia and *Helicobacter Pylori* Infection in pediatrics: A review. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2015;5(1):50–64.]
336. Betesh A.L., Santa Ana C.A., Cole J.A., Fordtran J.S. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):9–19. doi: 10.3945/ajcn.114.097394.]
337. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 7;24(29):3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
338. Tsay F.W., Hsu P.I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci.* 2018 Aug 29;25(1):65. doi: 10.1186/s12929–018–0469–6.
339. Nakagawa S., Shimoyama T., Sato S., Chinda D., Nakaji S., Fukuda S., Schumacher U. Decreased iron stores in patients with *Helicobacter pylori* infection is improved by eradication without corresponding changes in the intake of iron and vitamin C. *Cogent Medicine.* 2018;5(1). doi: 10.1080/2331205X.2018.1432539.
340. José Augusto Urrego Díaz, W.O.R., Gómez M.A. *Helicobacter pylori* and hematologic diseases. *Rev Col Gastroenterol.* 2013;28 (4): 324–331.
341. Hutchinson C., Geissler C.A., Powell J.J., Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1291–5. doi: 10.1136/gut.2006.108613.]
342. Yokota S., Konno M., Mino E., Sato K., Takahashi M., Fujii N. Enhanced Fe ion-uptake activity in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. *Clin Infect Dis.* 2008 Feb 15;46(4): e31–3. doi: 10.1086/526784.]
343. Senkovich O., Ceaser S., McGee D.J., Testerman T.L. Unique host iron utilization mechanisms of *Helicobacter pylori* revealed with iron-deficient chemically defined media. *Infect Immun.* 2010 May;78(5):1841–9. doi: 10.1128/IAI.01258–09.]
344. Martino M.C., Stabler R.A., Zhang Z.W., Farthing M.J., Wren B.W., Dorrell N. *Helicobacter pylori* pore-forming cytotoxin orthologue TlyA possesses in vitro hemolytic activity and has a role in colonization of the gastric mucosa. *Infect Immun.* 2001 Mar;69(3):1697–703. doi: 10.1128/IAI.69.3.1697–1703.2001.]
345. Wang Z., Zhang L., Guo Z. et al. A unique feature of iron loss via close adhesion of *Helicobacter pylori* to host erythrocytes. *PLoS One.* 2012;7(11): e50314. doi: 10.1371/journal.pone.0050314.]
346. van Vliet A.H., Stoof J., Vlasblom R. et al. The role of the Ferric Uptake Regulator (Fur) in regulation of *Helicobacter pylori* iron uptake. *Helicobacter.* 2002 Aug;7(4):237–44. doi: 10.1046/j.1523–5378.2002.00088.x.
347. Pich O.Q., Merrell D.S. The ferric uptake regulator of *Helicobacter pylori*: a critical player in the battle for iron and colonization of the stomach. *Future Microbiol.* 2013 Jun;8(6):725–38. doi: 10.2217/fmb.13.43.]
348. Park S.A., Lee H.W., Hong M.H. et al. Comparative proteomic analysis of *Helicobacter pylori* strains associated with iron deficiency anemia. *Proteomics.* 2006 Feb;6(4):1319–28. doi: 10.1002/pmic.200500293.]
349. Amedei A., Cappon A., Codolo G. et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J Clin Invest.* 2006 Apr;116(4):1092–101. doi: 10.1172/JCI27177.
350. D’Elios M.M., Amedei A., Cappon A., Del Prete G., de Bernard M. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* (HP-NAP) as an immune modulating agent. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Jul;50(2):157–64. doi: 10.1111/j.1574–695X.2007.00258.x.]
351. Shan W., Kung H.F., Ge R. Comparison of Iron-Binding Ability Between Thr70-NapA and Ser70-NapA of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2016 Jun;21(3):192–200. doi: 10.1111/hel.12266.]
352. John S., Baltodano J.D., Mehta N., Mark K., Murthy U. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018 Aug;6(3):215–220. doi: 10.1093/gastro/goy001.
353. Capurso G., Lahner E., Marcheggiano A. et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Nov;15(11):1753–61. doi: 10.1046/j.1365–2036.2001.01101.x.]
354. Flores S.E., Aitchison A., Day A.S., Keenan J.I. *Helicobacter pylori* infection perturbs iron homeostasis in gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2017 Sep 5;12(9): e0184026. doi: 10.1371/journal.pone.0184026.]
355. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011 Aug;6(8):843–6. doi: 10.2217/fmb.11.75.]
356. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017 Aug 30;12(8): e0184046. doi: 10.1371/journal.pone.0184046.]
357. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 7;25(33):4870–4884. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4870.
358. Öztekin M., Yılmaz B., Ağagündüz D., Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases.* 2021 Sep 23;9(4):66. doi: 10.3390/diseases9040066.
359. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017 Aug 30;12(8): e0184046. doi: 10.1371/journal.pone.0184046.
360. Novikov V.V., Lapin V.A., Melentiev D.A., Mokhono E.V. Features of the human immune response to *Helicobacter pylori* infection. *MediA.* 2019;(2):55–69. doi: 10.21145/2225–0026–2019–2–55–69.

- Новиков В.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Мохонова Е.В. Особенности иммунного ответа человека на инфицирование *Helicobacter pylori*. МедиАль. 2019;(2):55–69. doi: 10.21145/2225–0026–2019–2–55–69.]
361. Haile K., Yemane T., Tesfaye G., Wolde D., Timerga A., Haile A. Anemia and its association with *Helicobacter pylori* infection among adult dyspeptic patients attending Wachemo University Nigist Eleni Mohammad Memorial Referral Hospital, Southwest Ethiopia: A cross-sectional study. PLoS One. 2021 Jan 14;16(1): e0245168. doi: 10.1371/journal.pone.0245168.
362. Mendoza E., Duque X., Hernández Franco J.I. et al. Association between Active *H. pylori* Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hcpidin Levels in School-Age Children. Nutrients. 2019 Sep 7;11(9):2141. doi: 10.3390/nu11092141.]
363. Zhao Y., Zhao J., Ma H. et al. High Hcpidin Levels Promote Abnormal Iron Metabolism and Ferroptosis in Chronic Atrophic Gastritis. Biomedicines. 2023 Aug 22;11(9):2338. doi: 10.3390/biomedicines11092338.]
364. Yuan W., Li Yumin, Yang Kehu, Ma Bin, Guan Quanlin, Wang D., Yang L. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol. 2010 Jun;45(6):665–76. doi: 10.3109/00365521003663670.]
365. Huang X., Qu X., Yan W. et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. Postgrad Med J. 2010 May;86(1015):272–8. doi: 10.1136/pgmj.2009.089987.
366. Lahner E., Persechino S., Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Helicobacter. 2012 Feb;17(1):1–15. doi: 10.1111/j.1523–5378.2011.00892.x.]
367. Franceschi F., Annalisa T., Teresa D.R. et al. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. World J Gastroenterol. 2014 Sep 28;20(36):12809–17. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12809.
368. Prueksaritanond S, Barbaryan A, Mirrakhimov AE, Liana P, Ali AM, Gilman AD. A puzzle of hemolytic anemia, iron and vitamin B₁₂ deficiencies in a 52-year-old male. Case Rep Hematol. 2013;2013:708489. doi: 10.1155/2013/708489.]
369. Bergman M.P., Faller G., D’Elios M.M., et al. Gastric autoimmunity. In: Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L., editors. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics (chapter 36). Washington DC: ASM Press, 2001, pp. 429–40.
370. Lahner E., Marzinotto I., Lampasona V. et al. Autoantibodies Toward ATP4A and ATP4B Subunits of Gastric Proton Pump H⁺, K⁺-ATPase Are Reliable Serological Pre-endoscopic Markers of Corpus Atrophic Gastritis. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Oct;11(10): e00240. doi: 10.14309/ctg.0000000000000240.
371. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. Therap Adv Gastroenterol. 2021 Aug 31;14:17562848211038771. doi: 10.1177/17562848211038771.
372. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H., Ghazvini K., Keikha M. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. J Microbiol Immunol Infect. 2021 Jun;54(3):359–369. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011.]
373. Mwafy S.N., Afana W.M. Hematological parameters, serum iron and vitamin B₁₂ levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: a case-control study. Hematol Transfus Cell Ther. 2018 Apr-Jun;40(2):160–165. doi: 10.1016/j.htct.2017.11.010.]
374. O’Neill C.M., Weitz I.C., O’Connell C., Liebman H.A. Ethnic and racial difference in *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenia treated at a major urban medical center. Platelets. 2019;30(3):413–417. doi: 10.1080/09537104.2018.1453061.
375. Shah S.C., Iyer P.G., Moss S.F. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1831–1841. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.059.]
376. Marino M.C., de Oliveira C.A., Rocha A.M. et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. Gut. 2007 Apr;56(4):469–74. doi: 10.1136/gut.2006.095125.]
377. Bakulin I.G., Belousova L.N., Evdokimova L.S. Is thrombocytopenia always the problem of the hematologist? Diagnostic and therapeutic algorithms in practice of therapist and gastroenterologist. Farmareka. 2017; s5–17:78–84. (in Russ.)
Бакулин И.Г., Белоусова Л.Н., Евдокимова Л.С. Всегда ли тромбоцитопения – проблема гематолога? Лечебно-диагностические алгоритмы в практике терапевта и гастроэнтеролога. Фарматека. 2017; s5–17:78–84.
378. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in Adults. Clinical Practice Guidelines. 2021. (in Russ.)
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021.
379. Zakharova N.V., Bakulin I.G., Simanenkov V.I., Maslygina A.A. Review of the maastricht V/florence consensus recommendations on the diagnosis and treatment of helicobacter pylori infection. Farmateka. 2016; S5 (16):8–26. (in Russ.)
Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого маастрихтского / флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*// Фарматека. – 2016. – № S5 (16). – С. 8–26.]
380. Scandellari R., Allemand E., Vettore S., Plebani M., Randi M.L., Fabris F. Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. Blood Coagul Fibrinolysis. 2009 Mar;20(2):108–13. doi: 10.1097/MBC.0b013e32832315d8.]
381. Figura N., Franceschi F., Santucci A., Bernardini G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2010 Sep;15 Suppl 1:60–8. doi: 10.1111/j.1523–5378.2010.00778.x.
382. 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.]
383. Bai Y., Wang Z., Bai X., Yu Z., Cao L., Zhang W., Ruan C. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2009 Mar;89(2):142–149. doi: 10.1007/s12185–008–0247–4.]

384. 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.]
385. Pellicano R., Touscoz G.A., Smedile A., Berrutti M., Saracco G., Repici A., Ponzetto A., Rizzetto M. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies in patients suffering from duodenal ulcer with and without *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2004 Mar;49(3):395–8. doi: 10.1023/b:ddas.0000020491.78450.82.]
386. Asahi A., Kuwana M., Suzuki H., Hibi T., Kawakami Y., Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2006 Oct;91(10):1436–7. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16963398.]
387. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):714–23. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.714.
388. Wu Z., Zhou J., Prsoon P., Wei X., Liu X., Peng B. Low expression of FCGR1B in macrophages of immune thrombocytopenia-affected individuals. *Int J Hematol*. 2012 Nov;96(5):588–93. doi: 10.1007/s12185–012–1187–6.]
389. Veneri D., De Matteis G., Solero P. et al. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets*. 2005 Aug;16(5):307–11. doi: 10.1080/09537100400028685.
390. Satoh T., Pandey J.P., Okazaki Y., Asahi A., Kawakami Y., Ikeda Y., Kuwana M. Single nucleotide polymorphism of interleukin-1beta associated with *Helicobacter pylori* infection in immune thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens*. 2009 Apr;73(4):353–7. doi: 10.1111/j.1399–0039.2009.01214.x.
391. Hashino S., Mori A., Suzuki S. et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol*. 2003 Feb;77(2):188–91. doi: 10.1007/BF02983220.
392. Nomura S., Inami N., Kanazawa S. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2004 Apr;72(4):304–5. doi: 10.1111/j.1600–0609.2004.00220.x.]
393. Fujimura K., Kuwana M., Kurata Y. et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol*. 2005 Feb;81(2):162–8. doi: 10.1532/ijh97.04146.]
394. Franceschi F., Covino M., Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1: e12636. doi: 10.1111/hel.12636.
395. Ražuka-Ebela D., Giupponi B., Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2018 Sep;23 Suppl 1: e12520. doi: 10.1111/hel.12520.]
396. Stasi R., Rossi Z., Stipa E., Amadori S., Newland A.C., Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005 Apr;118(4):414–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.09.014.
397. Kodama M., Kitadai 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.];
398. Han B., Kim H.J., Yhim H.Y. et al. Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study. *Ann Hematol*. 2022 Jul;101(7):1435–1445. doi: 10.1007/s00277–022–04782–2.
399. Payandeh M., Raeisi D., Sohrabi N. et al. Poor platelet Count Response to *Helicobacter Pylori* Eradication in Patients with Severe Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(3):9–14.]
400. Ando K., Shimamoto T., Tauchi T. et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol*. 2003 Apr;77(3):239–44. doi: 10.1007/BF02983780.
401. Sato R., Murakami K., Watanabe K. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 2004 Sep 27;164(17):1904–7. doi: 10.1001/archinte.164.17.1904.
402. Suzuki T., Matsushima M., Shirakura K. et al. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura patients after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 2008;77(2):73–8. doi: 10.1159/000121392.]
403. Sato R., Murakami K., Okimoto T., Watanabe K., Kodama M., Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol*. 2011 Aug;46(8):991–7. doi: 10.1007/s00535–011–0416–8.]
404. Gan G.G., Norfaizal A.L., Bee P.C., Chin E.F., Habibah A.H., Goh K.L. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2013 Jun;68(3):231–3. PMID: 23749012.]
405. Varma M., Yoe J. Importance of testing for *Helicobacter pylori* in patients with immune thrombocytopenia. *Helicobacter*. 2021 Dec;26(6): e12850. doi: 10.1111/hel.12850.]
406. Yanushevich O. O. et al. [Comprehensive examination of patients with combined *Helicobacter* pathology of the gastrointestinal tract, periodontium and oral mucosa]. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2013;15(1–4):61–63. (in Russ.)
Янушевич О.О. и др. Комплексное обследование пациентов с сочетанной хеликобактерной патологией желудочно-кишечного тракта, пародонта и слизистой оболочки рта. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2013. – Т. 15. – № 1–4. – С. 61–63.]
407. Kurbonova N. I., Khabibova N.N. New possibilities of local antibacterial therapy and prevention of inflammatory periodontal diseases against the background of digestive system pathology. *Biology and integrative medicine*. 2020;3 (43):64–74. (in Russ.)
Курбонова Н.И., Хабибова Н.Н. Новые возможности местной антибактериальной терапии и профилактики воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения. *Биология и интегративная медицина*. – 2020. – № 3 (43). – С. 64–74.]
408. Trukhan L.Y., Trukhan D.I. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):134–137. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2016–19–134–137.

- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. Медицинский Совет. 2016;(19):134–137. doi: 10.21518/2079–701X-2016–19–134–137.
409. Trukhan D.I., Trukhan L. Yu, Ivanova D.S. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. Clinical review for general practice. 2021; 3: 6–17. doi: 10.47407/kr2021.2.3.00044.
- Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 6–17. doi: 10.47407/kr2021.2.3.00044.]
410. Kovalevsky A. M. et al. Integrative approach to diagnostics and treatment of chronic generalized periodontitis and *Helicobacter* infection. Parodontologiya. 2012;17(4):85–88. (in Russ.)
- Ковалевский А.М. и др. Интегративный подход в диагностике и лечении хронического генерализованного пародонтита и хеликобактерной инфекции. Пародонтология. 2012;17(4):85–88.]
411. Sychev D. A. et al. Features of the dental and medical-social status of 2nd year students with *Helicobacter* infection in the oral cavity. (in Russ.)
- Сычев Д.А. и др. Особенности стоматологического и медико-социального статуса студентов 2 курса с хеликобактерной инфекцией в полости рта]
412. Tsimpiris A., Tsolianos I., Grigoriadis A., Moschos I., Goulis D.G., Kouklakis G. Association of Chronic Periodontitis with *Helicobacter pylori* Infection in Stomach or Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Dent. 2023 May;17(2):270–282. doi: 10.1055/s-0042–1756690.
413. Moradi Y., Majidi L., Khateri S. et al. The association between periodontal diseases and helicobacter pylori: an updated meta-analysis of observational studies. BMC Oral Health. 2023 Jul 26;23(1):523. doi: 10.1186/s12903–023–03232–3.
414. Wei X., Zhao H.Q., Ma C., Zhang A.B., Feng H., Zhang D., Liu C. The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. PLoS One. 2019 Dec 11;14(12): e0225247. doi: 10.1371/journal.pone.0225247.
415. Chen Z., Cai J., Chen Y.M., Wei J., Li H.B., Lu Y., Zhou Z., Chen X.L. A meta-analysis of the association between the presence of *Helicobacter pylori* and periodontal diseases. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(22): e15922. doi: 10.1097/MD.00000000000015922.
416. Bouziane A., Ahid S., Abouqal R., Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *Helicobacter pylori* recurrence: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2012 Dec;39(12):1166–73. doi: 10.1111/jcpe.12015.
417. Ozturk A. Periodontal Treatment Is Associated With Improvement in Gastric *Helicobacter pylori* Eradication: An Updated Meta-analysis of Clinical Trials. Int Dent J. 2021 Jun;71(3):188–196. doi: 10.1111/idj.12616.
418. Ren Q., Yan X., Zhou Y., Li W.X. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 7;2(2): CD009477. doi: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.
419. Song H.Y., Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? World J Gastroenterol. 2013 Oct 21;19(39):6645–50. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6645.
420. Tongtawee T., Wattanawongdon W., Simawaranon T. Effects of periodontal therapy on eradication and recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful treatment. J Int Med Res. 2019 Feb;47(2):875–883. doi: 10.1177/0300060518816158.
421. Urrutia-Baca V.H., Paz-Michel B.A., Calderon-Porras A.N. et al. Oral Hygiene With Neutral Electrolyzed Water and Systemic Therapy Increases Gastric *Helicobacter pylori* Eradication and Reduces Recurrence. Clin Exp Dent Res. 2024 Aug;10(4): e927. doi: 10.1002/cre2.927.
422. Zaric S., Bojic B., Jankovic L.j., Dapcevic B., Popovic B., Cakic S., Milasin J. Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication. J Dent Res. 2009 Oct;88(10):946–50. doi: 10.1177/0022034509344559.]
423. Konovalova T.A., Kozlova M.V., Chorbinskaya S.A., Purveeva K.V. Clinical progression of parotid salivary gland sialadenosis based on the selected *H. pylori* eradication therapy. Parodontologiya. 2024;29(1):77–83. (In Russ.) doi: 10.33925/1683–3759–2024–892.
- Конвалова Т.А., Козлова М.В., Чорбинская С.А., Пюрвеева К.В. Клиническое течение сиаденоза околоушных слюнных желез в зависимости от выбора схемы эрадикационного лечения *H. pylori*-инфекции. Пародонтология. 2024;29(1):77–83. doi: 10.33925/1683–3759–2024–892.]
424. Domracheva E. V., Sarsenbaeva A.S. Genetic features of *Helicobacter pylori* in patients with chronic pancreatitis with concomitant *Helicobacter* infection. Experimental and clinical gastroenterology. 2014;2 (102):59. (in Russ.)
- Домрачева Е.В., Сарсенбаева А.С. Генетические особенности *Helicobacter pylori* у больных хроническим панкреатитом с сопутствующей хеликобактерной инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № . 2 (102). – С. 59.
425. Domracheva E.V., Sarsenbaeva A.S. Clinical and functional features of patients with chronic pancreatitis and related helicobacter pylori-associated gastritis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;(3):31–37. (In Russ.)
- Домрачева Е.В., Сарсенбаева А.С. Клинико-функциональные особенности больных хроническим панкреатитом с хроническим панкреатитом и сопутствующим helicobacter pylori-ассоциированным гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(3):31–37.]
426. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. Scand J Gastroenterol. 2000 Mar;35(3):260–3. doi: 10.1080/003655200750024119.]
427. Fedorchenko Yu.L., Koblova N.M., Obukhova G.G. Feature soft he course of chronic gastroduodenal ceresin diabetes mellitus and their treatment with kvamatel. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2002;(2):82–88. (in Russ.)
- Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002;(2):82–88.]
428. Sargyn M., Uygur-Bayramicli O., Sargyn H., Orbay E., Yavuzer D., Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2003 May;9(5):1126–8. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1126.]

429. Fedorchenko Yu.L., Martynuk M.V., Zhmerenetsky K.W., Zharsky S.L., Davidovich I.M., Voronina N.V. Treatment regimen to an anti-helicobacter pylori therapy in type II diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):22–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–22–28.
- Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., Жмеренецкий К.В., Жарский С.Л., Давидович И.М., Воронина Н.В. Схемы антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом II типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(6):22–28. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–22–28.]
430. Maev I.V., Mkrtyumyan A.M., Bektemirova L.G., Andreev D.N., Dicheva D.T. The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):209–215. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.2.201372.
- Маев И.В., Мкртумян А.М., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):209–215. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201372.]
431. Sviridova T.N., Ilchishina T.A., Kucheryavy Yu.A. The Role of a Gastroenterologist in Bariatric Surgery Planning: A Number of Important Aspects. *Effective pharmacotherapy*. 2022; 18 (22): 62–70. doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–22–62–70.
- Свиридова Т.Н., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Роль гастроэнтеролога при планировании бариатрического хирургического вмешательства: некоторые важные аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (22): 62–70. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–22–62–70.]
432. Khasanov A.G. et al. On improving eradication therapy in patients who underwent palliative surgery for complicated forms of gastroduodenal ulcer disease. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;12(5):846–849. (in Russ.)
- Хасанов А.Г. и др. О совершенствовании эрадикационной терапии у больных перенесших паллиативные операции по поводу осложненных форм язвенной болезни гастродуоденальной зоны. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – № . 12–5. – С. 846–849.]
433. Chung W.C., Jeon E.J., Lee K.M. et al. Incidence and clinical features of endoscopic ulcers developing after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 7;18(25):3260–6. doi: 10.3748/wjg.v18.i25.3260.
434. Giuliani A., Galati G., Demoro M., Scimò M., Pecorella I., Basso L. Screening of *Helicobacter pylori* infection after gastrectomy for cancer or peptic ulcer: results of a cohort study. *Arch Surg*. 2010 Oct;145(10):962–7. doi: 10.1001/archsurg.2010.211.]
435. Bair M.J., Wu M.S., Chang W.H. et al. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* colonization in patients with partial gastrectomy: correlates with operative procedures and duration after operation. *J Formos Med Assoc*. 2009 Jan;108(1):13–9. doi: 10.1016/S0929–6646(09)60027–9.
436. Park S., Chun H.J. *Helicobacter pylori* infection following partial gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21;20(11):2765–70. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2765.
437. Schilling D., Jakobs R., Peitz U., Sulliga M., Stolte M., Riemann J., Labenz J. Diagnostic accuracy of (13) C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestion*. 2001;63(1):8–13. doi: 10.1159/000051866.
438. Kim E.S., Park D.K., Hong S.H. et al. [*Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after radical subtotal gastrectomy]. *Korean J Gastroenterol*. 2003 Aug;42(2):108–14. Korean. PMID: 14532714.]
439. Li X.B., Lu H., Chen H.M., Chen X.Y., Ge Z.Z. Role of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J Dig Dis*. 2008 Nov;9(4):208–12. doi: 10.1111/j.1751–2980.2008.00348.x.
440. Li L., Zhou W., Li H., Yu C., Yan T., Yang N., Li Y.M. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated from Patients after Partial Gastrectomy: A Retrospective Study. *Turk J Gastroenterol*. 2021 Dec;32(12):996–1002. doi: 10.5152/tjg.2020.19354.]
441. Fukuhara K., Osugi H., Takada N. et al. Correlation between duodenogastric reflux and remnant gastritis after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug;51(58):1241–4. PMID: 15239287.
442. Abe H., Murakami K., Satoh S., Sato R., Kodama M., Arita T., Fujioka T. Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy. *J Gastroenterol*. 2005 Jun;40(6):563–9. doi: 10.1007/s00535–005–1589–9.
443. Kwon Y.H., Kim N., Lee J.Y. et al. The diagnostic validity of the (13) c-urea breath test in the gastrectomized patients: single tertiary center retrospective cohort study. *J Cancer Prev*. 2014 Dec;19(4):309–17. doi: 10.15430/JCP.2014.19.4.309.]
444. Miyashita T., Miwa K., Inokuchi M. et al. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* after pylorus-preserving gastrectomy for gastric cancer. *Oncol Rep*. 2013 Jul;30(1):299–303. doi: 10.3892/or.2013.2472.]
445. Yoon K., Kim N., Kim J. et al. Dynamic Changes in *Helicobacter pylori* Status Following Gastric Cancer Surgery. *Gut Liver*. 2017 Mar 15;11(2):209–215. doi: 10.5009/gnl16224.]
446. Adamopoulos A.B., Stergiou G.S., Sakizlis G.N., Tiniakos D.G., Nasothimiou E.G., Sioutis D.K., Achimastos A.D. Diagnostic value of rapid urease test and urea breath test for *Helicobacter pylori* detection in patients with Billroth II gastrectomy: a prospective controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2009 Jan;41(1):4–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.05.010.
447. Sheu B.S., Lee S.C., Lin P.W. et al. Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect *Helicobacter pylori* after gastrectomy. *Gastrointest Endosc*. 2000 Jun;51(6):670–5. doi: 10.1067/mge.2000.105719.
448. Kwon Y.H., Kim N., Lee J.Y. et al. The diagnostic validity of the (13) c-urea breath test in the gastrectomized patients: single tertiary center retrospective cohort study. *J Cancer Prev*. 2014 Dec;19(4):309–17. doi: 10.15430/JCP.2014.19.4.309.]
449. Chen Z., Liu H., Zhang Y., Jin T., Hu J., Yang K.¹³C-Urea Breath Test for the Diagnosis of *H. pylori* Infection in Patients after Partial Gastrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2022 May;35(5):1125–1134. doi: 10.1080/08941939.2021.1972185.]
450. Sheu B.S., Yang H.B., Wang Y.L., Kao A.W., Chuang C.H., Lin P.W., Chang Y.C. Stool antigen assay to screen *H. pylori* infection and to assess the success of 3-Day and 7-Day eradication therapy in the patients with partial

- gastrectomy. *Helicobacter*. 2002 Jun;7(3):199–204. doi: 10.1046/j.1523-5378.2002.00081.x.
451. Zhang F., Bao Z.J., Shi D.M. et al. Efficacy of a quadruple therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication after partial gastrectomy. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Feb;49(2): e5080. doi: 10.1590/1414-431X20155080.
452. Robles-Campos R., Lujan-Mompean J.A., Parrilla-Paricio P. et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Jun;176(6):594–8. PMID: 8322136.
453. Matsukura N., Tajiri T., Kato S. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2003;6(2):100–7. doi: 10.1007/s10120-003-0234-7.
454. Kubota K., Shimizu N., Nozaki K. et al. Efficacy of triple therapy plus cetraxate for the *Helicobacter pylori* eradication in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci*. 2005 May;50(5):842–6. doi: 10.1007/s10620-005-2650-5.]
455. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on *Helicobacter pylori*; Liu W.Z., Xie Y., Cheng H. et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis*. 2013 May;14(5):211–21. doi: 10.1111/1751-2980.12034.]
456. Zhang F., Bao Z.J., Shi D.M., Xiang P., Xiao L., Huang Y.Q., Zhang G.S., Yin S.M. Efficacy of a quadruple therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication after partial gastrectomy. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Feb;49(2): e5080. doi: 10.1590/1414-431X20155080.]
457. Hwang J.J., Lee D.H., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim N. Clinicopathological characteristics of patients who underwent additional gastrectomy after incomplete endoscopic resection for early gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(7): e6172. doi: 10.1097/MD.0000000000006172.
458. Sinning C., Schaefer N., Standop J., Hirner A., Wolff M. Gastric stump carcinoma – epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Mar;33(2):133–9. doi: 10.1016/j.ejso.2006.09.006.]
459. Sakakibara M., Ando T., Ishiguro K. et al. Usefulness of *Helicobacter pylori* eradication for precancerous lesions of the gastric remnant. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;29 Suppl 4:60–4. doi: 10.1111/jgh.12772. Retraction in: *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;33(12):2055. doi: 10.1111/jgh.14523.
460. Sitarz R., Maciejewski R., Polkowski W.P., Offerhaus G.J. Gastroenterostoma after Billroth antrectomy as a premalignant condition. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 7;18(25):3201–6. doi: 10.3748/wjg.v18.i25.3201.]
461. Hamaguchi K., Ogawa K., Katsube T., Konno S., Aiba M. Does eradication of *Helicobacter pylori* reduce the risk of carcinogenesis in the residual stomach after gastrectomy for early gastric cancer? Comparison of mucosal lesions in the residual stomach before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Apr;389(2):83–91. doi: 10.1007/s00423-003-0451-x.
462. Cho S.J., Choi I.J., Kook M.C. et al. Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):477–89. doi: 10.1111/apt.12402.]
463. Hutter M.M., Schirmer B.D., Jones D.B., Ko C.Y., Cohen M.E., Merkow R.P., Nguyen N.T. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011 Sep;254(3):410–20; discussion 420–2. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c9dac.
464. Runkel N., Colombo-Benkmann M., Hüttl T.P., Tigges H., Mann O., Sauerland S. Bariatric surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(20):341–6. doi: 10.3238/arztebl.2011.0341.
465. Chung W.C., Jeon E.J., Lee K.M. et al. Clinical outcomes of the marginal ulcer bleeding after gastrectomy: as compared to the peptic ulcer bleeding with nonoperated stomach. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:624327. doi: 10.1155/2012/624327.
466. Lin Y.S., Chen M.J., Shih S.C., Bair M.J., Fang C.J., Wang H.Y. Management of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5274–82. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5274.
467. Sun K., Chen S., Ye J., Wu H., Peng J., He Y., Xu J. Endoscopic resection versus surgery for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2016 Jul;28(5):513–25. doi: 10.1111/den.12596.]
468. Lazebnik L.B., Tarasova L.V., Komarova E.A., Busalayeva E.I. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):90–94. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94.
- Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Комарова Е.А., Бусалаева Е.И. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):90–94. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94.
469. Khasanov O., Bektemirova Sh. Clinical and morphological parallelism of *Helicobacter*-associated gastroduodenal diseases against the background of fatty liver disease (NAFLD). *EJMNS*. 2022;2(11):58–62. (in Russ.)
- Хасанов О., Бектемирова Ш. Клинико-морфологический параллелизм хеликобактер-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний на фоне жировой болезни печени (НАЖБП). *EJMNS*. 2022;2(11):58–62.]
470. Wei L., Ding H.G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: What should we expect from a meta-analysis? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 6;100(31): e26706. doi: 10.1097/MD.00000000000026706.]
471. Ma Z., Chu X., Yan X., Wang W. Association between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease for Asian and non-Asian population: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022 Dec 8;10:1062942. doi: 10.3389/fpubh.2022.1062942.]
472. Heydari K., Yousefi M., Alizadeh-Navaei R. et al. *Helicobacter pylori* Infection and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2022 Mar;33(3):171–181. doi: 10.5152/tjg.2022.21467.]
473. Xu G., Ma S., Dong L. et al. Relationship of *Helicobacter pylori* Infection with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan 25;2023:5521239. doi: 10.1155/2023/5521239.]
474. Kang S.J., Kim H.J., Kim D., Ahmed A. Association between cagA negative *Helicobacter pylori* status and nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One*. 2018 Aug 15;13(8): e0202325. doi: 10.1371/journal.pone.0202325.]
475. Chen X., Peng R., Peng D., Xiao J., Liu D., Li R. An update: is there a relationship between *H. pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease? why is this sub-

- ject of interest? *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Dec 8;13:1282956. doi: 10.3389/fcimb.2023.1282956.]
476. Tomaszewska A., Gonciarz W., Rechcinski T., Chmiela M., Kurdowska A.K., Krupa A. *Helicobacter pylori* components increase the severity of metabolic syndrome and its hepatic manifestations induced by a high fat diet. *Sci Rep.* 2024 Mar 8;14(1):5764. doi: 10.1038/s41598-024-56308-7.]
477. Xu G., Ma S., Dong L., Mendez-Sanchez N., Li H., Qi X. Relationship of *Helicobacter pylori* Infection with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan 25;2023:5521239. doi: 10.1155/2023/5521239.]
478. Chen C., Zhang C., Wang X., Zhang F., Zhang Z., Ma P., Feng S. *Helicobacter pylori* infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;32(7):857–866. doi: 10.1097/MEG.0000000000001601.]
479. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H. et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter.* 2009 Oct;14(5):144–50. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x.]
480. Chen L.W., Chien C.Y., Yang K.J., Kuo S.F., Chen C.H., Chien R.N. *Helicobacter pylori* Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. *PLoS One.* 2015 May 28;10(5): e0128671. doi: 10.1371/journal.pone.0128671.]
481. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Jun;159(2):242–5. doi: 10.5507/bp.2014.036.]
482. Azami M., Baradaran H.R., Dehghanbanadaki H. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of metabolic syndrome and insulin resistance: an updated systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Dec 18;13(1):145. doi: 10.1186/s13098-021-00765-x.]
483. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter.* 2011 Apr;16(2):79–88. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x.]
484. Tilg H., Moschen A.R., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2016 Sep;64(3):955–65. doi: 10.1002/hep.28456.]
485. Niemelä S., Karttunen T., Korhonen T., Läärä E., Karttunen R., Ikäheimo M., Kesäniemi Y.A. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart.* 1996 Jun;75(6):573–5. doi: 10.1136/hrt.75.6.573.]
486. Roubaud Baudron C., Franceschi F., Salles N., Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2013 Sep;18 Suppl 1:44–51. doi: 10.1111/hel.12077.]
487. Al-Fawaier S., Zaid M.A., Awad A.A., Alabedallat B. Serum lipid profile in *Helicobacter pylori* infected patients. *Am J Physiol Biochem Pharmacol.* 2013;2(2), 1–4.
488. Sun Y., Fu D., Wang Y.K., Liu M., Liu X.D. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with lipid profiles. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(9):521–524. doi: 10.4149/bll_2016_103.]
489. Yang Y.J., Sheu B.S. Metabolic Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Gut Microbiota. *Microorganisms.* 2016 Feb 16;4(1):15. doi: 10.3390/microorganisms4010015.]
490. Seo K.I., Heo J.J., Kim S.E. et al. Sex differences between *Helicobacter pylori* infection and cholesterol levels in an adult health checkup program. *Helicobacter.* 2020 Aug;25(4): e12704. doi: 10.1111/hel.12704.]
491. Hashim M., Mohammed O., G/Egzeabeher T., Wolde M. The association of *Helicobacter Pylori* infection with dyslipidaemia and other atherogenic factors in dyspeptic patients at St. Paul's Hospital Millennium Medical College. *Heliyon.* 2022 May 14;8(5): e09430. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09430.]
492. Nigatie M., Melak T., Asmelash D., Worede A. Dyslipidemia and Its Associated Factors Among *Helicobacter pylori*-Infected Patients Attending at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Gondar, North-West Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc.* 2022 Jul 15;15:1481–1491. doi: 10.2147/JMDH.S368832.]
493. Jia E.Z., Zhao F.J., Hao B. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with decreased serum levels of high density lipoprotein, but not with the severity of coronary atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2009 Dec 23;8:59. doi: 10.1186/1476-511X-8-59.]
494. Kucukazman M., Yavuz B., Sacikara M. et al. The relationship between updated Sydney System score and LDL cholesterol levels in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 2009 Mar;54(3):604–7. doi: 10.1007/s10620-008-0391-y.]
495. Cui Y., Wang Q., Chang R., Zhou X., Xu C. Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem.* 2019 Mar 13;67(10):2754–2762. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00080.]
496. Gupta B., Rai R., Oertel M., Raeman R. Intestinal Barrier Dysfunction in Fatty Liver Disease: Roles of Microbiota, Mucosal Immune System, and Bile Acids. *Semin Liver Dis.* 2022 May;42(2):122–137. doi: 10.1055/s-0042-1748037.]
497. Martin-Nuñez G.M., Cornejo-Pareja I., Clemente-Postigo M., Tinahones F.J. Gut Microbiota: The Missing Link Between *Helicobacter pylori* Infection and Metabolic Disorders? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 17;12:639856. doi: 10.3389/fendo.2021.639856.]
498. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M. et al. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci Rep.* 2019 Dec 27;9(1):20100. doi: 10.1038/s41598-019-56631-4.]
499. Aron-Wisnewsky J., Vigliotti C., Witjes J., Le P., Holleboom A.G., Verheij J., Nieuwdorp M., Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;17(5):279–297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.]
500. Ji Won Kim, Tae Jun Kim, Ji Eun Kim et al. Impact of *Helicobacter pylori* Eradication on the Risk of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research.* 2022;22(2):131–138. doi: 10.7704/kjhugr.2021.0060.]
501. Jamali R., Mofid A., Vahedi H., Farzaneh R., Dowlatshahi S. The effect of helicobacter pylori eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial.

- Hepat Mon. 2013 Dec 6;13(12): e14679. doi: 10.5812/hepatmon.14679.]
502. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A., Romiopoulou I., Katsinelos P., Kountouras J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arq Gastroenterol.* 2014 Jul-Sep;51(3):261–8. doi: 10.1590/s0004–28032014000300017.]
503. Yu Y.Y., Tong Y.L., Wu L.Y., Yu X.Y. *Helicobacter pylori* infection eradication for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2022 Nov 14;12(1):19530. doi: 10.1038/s41598–022–23746–0.]
504. Han Y.M., Lee J., Choi J.M. et al. The association between *Helicobacter pylori* with nonalcoholic fatty liver disease assessed by controlled attenuation parameter and other metabolic factors. *PLoS One.* 2021 Dec 13;16(12): e0260994. doi: 10.1371/journal.pone.0260994.]
505. Maharshi V., Gupta P., Kumar V.L. et al. Effect of *Helicobacter pylori*-eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized-controlled pilot study. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019 Nov 25;8(2):104–110. doi: 10.1093/gastro/ goz058.]
506. Pakhomova I.G., Malko-Skroz M.V. Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(15):20–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–20–26.
- Пахомова И.Г., Малко-Скрозь М.В. Сочетанное течение ГЭРБ и функциональной диспепсии. Терапевтические возможности на клиническом примере. *Медицинский Совет.* 2020;(15):20–26. doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–20–26.]
507. Simanenkov V.I., Alekseenko S.A. Prospects for personalized *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Pro et contra. Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(8):935–939. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201787.
- Симаненков В.И., Алексеенко С.А. Перспективы индивидуализированной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. *Pro et contra. Терапевтический архив.* 2022;94(8):935–939. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201787.
508. Sarsenbaeva A.S. *Helicobacter pylori*-associated comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(9):38–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–38–52.
- Сарсенбаева А.С. *Helicobacter pylori*-ассоциированная коморбидность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):38–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–38–52.]
509. Khlynova R.I., Khromtsova O.M., Berdnikov R.B., Khlynov I.B. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(9):96–101. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–96–101.
- Хлынова Р.И., Хромцова О.М., Бердников Р.Б., Хлынов И.Б. Инфицированность *Helicobacter pylori* снижает риск развития гастроэзофагорефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(9):96–101. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–96–101.]
510. Baryshnikova N.V., Zamyatina Yu.E., Nevskaya Ye.V. *Helicobacter pylori* infection and esophageal pathology. *University therapeutic journal (St. Petersburg).* 2023;5(4):82–93. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.15.23.007.
- Барышникова Н.В., Замятина Ю.Е., Невская Е.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и патология пищевода. *Университетский терапевтический вестник.* 2023;5(4):82–93. doi: 10.56871/UTJ.2023.15.23.007.]
511. Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V. The role of interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist polymorphism genes, *Helicobacter pylori* infection and the state of the gastric mucosa in the development and progression of gastroesophageal reflux disease. *Pacific Medical Journal.* 2020;(4):44–48. (In Russ.) doi: 10.34215/1609–1175–2020–4–44–48.
- Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 β и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции *Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;(4):44–48. doi: 10.34215/1609–1175–2020–4–44–48.]
512. Yarmolik E.S. Role of *Helicobacter pylori* infection in the development of chronic skin diseases. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2012;4 (40):18–22. (in Russ.)
- Ярмолик Е.С. Роль хеликобактерной инфекции в развитии хронических кожных заболеваний // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2012;4 (40):18–22.]
513. Abdurakhmanov M.M. et al. [The role of *Helicobacter* infection in the development of functional dyspepsia and acne vulgaris]. *Likars' ka sprava.* 2022;(1–2):45–53. (in Russ.)
514. Abramyan M.V., Yakovleva A.V. The role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of rosacea. *Word science: problems and innovations. Penza.* 2020, pp. 264–266. (in Russ.)]
515. Sebekina O.V., Trubitsyna I.E., Masharova A.A., D'iakova E.N. [Clinical variants of chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori*]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(5):20–5. (in Russ.) PMID: 21916230.
516. Morozova O.A. The role of *Helicobacter* infection in the development of chronic urticaria. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science.* 2011;2–1:178–179. (in Russ.)
- Морозова О.А. Роль хеликобактерной инфекции в развитии хронической крапивницы. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2011;2–1:178–179.]
517. Pavlenok N. V., Makhnovets E.N. Peculiarities of the clinical picture of vulgar psoriasis against the background of chronic *Helicobacter* infection. *Bulletin of New Medical Technologies.* 2007;14(3):106. (in Russ.)
- Павленок Н.В., Махновец Е.Н. Особенности клинической картины вульгарного псориаза на фоне хронической хеликобактерной инфекции. *Вестник новых медицинских технологий.* 2007;14(3):106.
518. Karlova V.V. Eradication of *Helicobacter pylori* as a pathogenetically substantiated method in the therapy of rosacea. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2008; 9 (1): 23–25.
- Карлова В.В. Эрадикация *Helicobacter pylori* как патогенетически обоснованный метод в терапии розацеа. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2008;9(1):23–25.
519. Karlova V. V. et al. Pilobact in the therapy of patients with rosacea. *Siberian Journal of Dermatology and Venereology.* 2005; (6): 33–34.

- Карлова В.В. и др. Пилобакт в терапии больных розацеа. Сибирский журнал дерматологии и венерологии. 2005;(6):33–34.]
520. Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of *Helicobacter pylori*: a new association? World J Gastroenterol. 2011 Jul 14;17(26):3165–70. doi: 10.3748/wjg.v17.i26.3165.]
521. Lazebnik L.B. et al. Skin itching as a possible manifestation of *Helicobacter pylori* infection. Experimental and clinical gastroenterology. 2012;(11):119–123. (in Russ.) Лазебник Л.Б. и др. Кожный зуд как возможное проявление хеликобактериоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(11):119–123.]
522. Guarneri C., Ceccarelli M., Rinaldi L., Cacopardo B., Nunnari G., Guarneri F. *Helicobacter pylori* and skin disorders: a comprehensive review of the available literature. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12267–12287. doi: 10.26355/eurrev_202012_24019.]
523. Taghavi Zenouz A., Mehdipour M., Jafari Heydarlou M., Gholizadeh N. Relationship between Lichen Planus and *Helicobacter pylori* Infection. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2010 Winter;4(1):17–20. doi: 10.5681/joddd.2010.005.]
524. 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.]
525. Wang F.Y., Chi C.C. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. Adv Ther. 2021 Mar;38(3):1415–1424. doi: 10.1007/s12325–021–01624-x.]
526. Xue Q., Li X., Li Y., Xu J., Wu Z., Wang J. Dialogue between gastrointestinal tract and skin: New insights into the *Helicobacter pylori* and atopic dermatitis. Helicobacter. 2021 Apr;26(2): e12771. doi: 10.1111/hel.12771.]
527. Azizzadeh M., Nejad Z.V., Ghorbani R., Pahlevan D. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis. Ann Saudi Med. 2014 May-Jun;34(3):241–4. doi: 10.5144/0256–4947.2014.241.]
528. Yong W.C., Upala S., Sanguankeo A. Association between Psoriasis and *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Dermatol. 2018 May-Jun;63(3):193–200. doi: 10.4103/ijd.IJD_531_17.]
529. Abdel-Hamid S., Abdel-Monem S.A. *Helicobacter pylori* infection in psoriatic patients and its relation to psoriasis severity: Cross Sectional Study. Skin Res Technol. 2024 Aug;30(8): e70005. doi: 10.1111/srt.70005.]
530. 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.]
531. Doğan Z., Özdemir P., Ekşioglu M., Filik L. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and vitiligo: a prospective study. Am J Clin Dermatol. 2014 Oct;15(5):457–62. doi: 10.1007/s40257–014–0087–3.]
532. Dua J., Elliot E., Bright P. et al. Pyoderma gangrenosum-like ulcer caused by *Helicobacter cinaedi* in a patient with x-linked agammaglobulinemia. Clin Exp Dermatol. 2012 Aug;37(6):642–5. doi: 10.1111/j.1365–2230.2011.04293.x.]
533. Murray P.R., Jain A., Uzel G. et al. Pyoderma gangrenosum-like ulcer in a patient with X-linked agammaglobulinemia: identification of *Helicobacter bilis* by mass spectrometry analysis. Arch Dermatol. 2010 May;146(5):523–6. doi: 10.1001/archdermatol.2010.86.]
534. Turvey S.E., Leo S.H., Boos A. et al. Successful approach to treatment of *Helicobacter bilis* infection in X-linked agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2012 Dec;32(6):1404–8. doi: 10.1007/s10875–012–9750–8.]
535. Swarnkar B., Anand G.R., Khandpur S., Kumar Panda A., Sharma M. *Helicobacter*-induced pyoderma gangrenosum-like skin ulcers in a case of Bruton's agammaglobulinemia. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2023 Jul 19:1–3. doi: 10.25259/IJDVL_794_2022.]
536. Luzina E. V., Lareva N.V., Lazebnik L.B., Dutova A.A., Chartorizhskaya N.N., Mutsolgovva T.B. *Helicobacter pylori* and herpes viruses coinfection in chronic gastritis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;220(12): 27–35. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-220–12–27–35.]
Лузина Е.В., Ларева Н.В., Лазебник Л.Б., Дутова А.А., Чарторижская Н.Н., Муцольгова Т.Б. Коинфекция *Helicobacter pylori* и герпесвирусами при хроническом гастрите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 27–35. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-220–12–27–35.]
537. Balamtekin N., Artuk C., Arslan M., Gülşen M. The Effect of *Helicobacter pylori* on the Presentation and Clinical Course of Coronavirus Disease 2019 Infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Apr 1;72(4):511–513. doi: 10.1097/MPG.0000000000003005.]
538. Zhang M., Feng C., Zhang X., Hu S., Zhang Y., Min M., Liu B., Ying X., Liu Y. Susceptibility Factors of Stomach for SARS-CoV-2 and Treatment Implication of Mucosal Protective Agent in COVID-19. Front Med (Lausanne). 2021 Jan 14;7:597967. doi: 10.3389/fmed.2020.597967.]
539. Price E. Could the severity of COVID-19 be increased by low gastric acidity? Crit Care. 2020 Jul 22;24(1):456. doi: 10.1186/s13054–020–03182–0.]
540. Uno Y. Why Does SARS-CoV-2 Invade the Gastrointestinal Epithelium? Gastroenterology. 2020 Oct;159(4):1622–1623. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.006.]
541. Sugimoto M., Yamaoka Y., Shirai N., Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Mar;27(3):442–51. doi: 10.1111/j.1440–1746.2011.06964.x.]
542. Hunt E.B., Sullivan A., Galvin J., MacSharry J., Murphy D.M. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation. Open Respir Med J. 2018 Dec 26;12:83. doi: 10.2174/1874306401812010083.]
543. Mitz H.S., Farber S.S. Demonstration of *Helicobacter pylori* in tracheal secretions. J Am Osteopath Assoc. 1993 Jan;93(1):87–91. PMID: 8423130.]
544. Nakashima S., Kakugawa T., Yura H. et al. Identification of *Helicobacter pylori* VacA in human lung and its effects on lung cells. Biochem Biophys Res Commun. 2015 May 8;460(3):721–726. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.03.096.]
545. İlvan A., Ozturkeri H., Capraz F., Cermik H., Kunter E. Investigation of *Helicobacter pylori* in bronchoscopic lung specimens of young male patients with bronchiectasis but without gastrointestinal symptoms. Clin Microbiol Infect. 2004 Mar;10(3):257–60. doi: 10.1111/j.1198–743x.2004.00868.x.]
546. Dadashi A., Hosseinzadeh N. High seroprevalence of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in patients with ventilator-associated pneumonia. J Res Med Sci. 2018 Sep 24;23:79. doi: 10.4103/jrms.JRMS_117_18.]
547. Franceschi F., Tortora A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Helicobacter. 2014 Sep;19 Suppl 1:52–8. doi: 10.1111/hel.12159.]

548. Arismendi Sosa A.C., Salinas Ibáñez A.G., Pérez Chaca M.V., Penissi A.B., Gómez N.N., Vega A.E. Inflammatory response induced by *Helicobacter pylori* infection in lung. *Microb Pathog*. 2020 Feb 26;142:104103. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104103.]
549. Xia X., Zhang L., Chi J. et al. *Helicobacter pylori* Infection Impairs Endothelial Function Through an Exosome-Mediated Mechanism. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 17;9(6): e014120. doi: 10.1161/JAHA.119.014120.
550. Tobin N.P., Henehan G.T., Murphy R.P. et al. *Helicobacter pylori*-induced inhibition of vascular endothelial cell functions: a role for VacA-dependent nitric oxide reduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct;295(4): H1403–13. doi: 10.1152/ajpheart.00240.2008.
551. Rasmi Y., Rouhrazi H., Khayati-Shal E., Shirpoor A., Saboory E. Association of endothelial dysfunction and cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* in patients with cardiac syndrome X. *Biomed J*. 2016 Oct;39(5):339–345. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.010.
552. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol*. 2015 Mar 26;7(3):134–43. doi: 10.4330/wjc.v7.i3.134.
553. Aydemir S., Eren H., Tekin I.O., Harmandar F.A., Demircan N., Cabuk M. *Helicobacter pylori* eradication lowers serum asymmetric dimethylarginine levels. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:685903. doi: 10.1155/2010/685903.]
554. Lai C.C., Ko W.C., Lee P.L., Jean S.S., Hsueh P.R. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):106024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.]
555. Li G.F., An X.X., Yu Y. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1806–1808. doi: 10.1136/gut.jnl-2020-323366.]
556. Daniell H.W. Acid suppressing therapy as a risk factor for *Candida* esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016 Jul;29(5):479–83. doi: 10.1111/dote.12354.
557. Vaezi M.F., Yang Y.X., Howden C.W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):35–48. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.047.]
558. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):409–17. doi: 10.1093/cid/civ1194.]
559. Lortholary O., Petrikos G., Akova M. et al.; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:68–77. doi: 10.1111/1469-0691.12042.]
560. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4): e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933.]
561. Biagi F., Balduzzi D., Delvino P., Schieppati A., Klersy C., Corazza G.R. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul;34(7):1347–8. doi: 10.1007/s10096-015-2357-2.]
562. Relman D.A., Schmidt T.M., MacDermott R.P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):293–301. doi: 10.1056/NEJM199207303270501.]
563. Flannagan R.S., Cosío G., Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009 May;7(5):355–66. doi: 10.1038/nrmicro2128.]
564. Johansson M., Lehto M., Tanhuanpää K., Cover T.L., Olkkonen V.M. The oxysterol-binding protein homologue ORPIL interacts with Rab7 and alters functional properties of late endocytic compartments. *Mol Biol Cell*. 2005 Dec;16(12):5480–92. doi: 10.1091/mbc.e05-03-0189.
565. Papini E., Satin B., Bucci C. et al. The small GTP binding protein rab7 is essential for cellular vacuolation induced by *Helicobacter pylori* cytotoxin. *EMBO J*. 1997 Jan 2; 16(1):15–24. doi: 10.1093/emboj/16.1.15.]
566. Mottola G., Boucherit N., Trouplin V., Oury Barry A., Soubeyran P., Mege J.L., Ghigo E. Tropheryma whipplei, the agent of Whipple's disease, affects the early to late phagosome transition and survives in a Rab5- and Rab7-positive compartment. *PLoS One*. 2014 Feb 24;9(2): e89367. doi: 10.1371/journal.pone.0089367.]
567. Marth T., Kleen N., Stallmach A. et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1468–77. doi: 10.1053/gast.2002.36583.
568. Moos V., Kunkel D., Marth T., Feurle G.E., LaScola B., Ignatius R., Zeitz M., Schneider T. Reduced peripheral and mucosal Tropheryma whipplei-specific Th1 response in patients with Whipple's disease. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):2015–22. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.2015.
569. Desnues B., Raoult D., Mege J.L. IL-16 is critical for Tropheryma whipplei replication in Whipple's disease. *J Immunol*. 2005 Oct 1;175(7):4575–82. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4575.]
570. Le Goff M., Cornec D., Guellec D. et al. Peripheral-blood b-cell subset disturbances in inflammatory joint diseases induced by Tropheryma whipplei. *PLoS One*. 2019 Feb 27;14(2): e0211536. doi: 10.1371/journal.pone.0211536.]
571. Tison A., Preuss P., Leleu C. et al. Rheumatological features of Whipple disease. *Sci Rep*. 2021 Jun 10;11(1):12278. doi: 10.1038/s41598-021-91671-9.]
572. Gobert A.P., Cheng Y., Wang J.Y. et al. *Helicobacter pylori* induces macrophage apoptosis by activation of arginase II. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4692–700. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4692.]
573. Moro L., Pomari E., Leonardi M. et al. Tropheryma whipplei, *Helicobacter pylori*, and Intestinal Protozoal Co-Infections in Italian and Immigrant Populations: A Cross-Sectional Study. *Microorganisms*. 2022 Apr 2;10(4):769. doi: 10.3390/microorganisms10040769.]
574. Scalvini D., Cambieri P., Schieppati A. et al. Patients with Whipple's disease have a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Intern Med*. 2023 May;111:77–81. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.017.
575. Brown L.M. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283–97. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040.
576. Miyamoto R., Okuda M., Lin Y., Murotani K., Okumura A., Kikuchi S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J Infect Chemother*. 2019 Jul;25(7):526–530. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.016.
577. Nguyen T.H., Mallepally N., Hammad T., Liu Y., Thrift A.P., El-Serag H.B., Tan M.C. Prevalence of *Helicobacter pylori* Positive Non-cardia Gastric Adenocarcinoma Is Low and Decreasing in a US Population. *Dig Dis Sci*. 2020 Aug;65(8):2403–2411. doi: 10.1007/s10620-019-05955-2.

578. Dore M.P., Marras G., Rocchi C. et al. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer among dyspeptic Sardinian patients. *Intern Emerg Med*. 2015 Oct;10(7):787–94. doi: 10.1007/s11739–015–1218–4.]
579. Stevenson T.H., Lucia L.M., Acuff G.R. Development of a selective medium for isolation of *Helicobacter pylori* from cattle and beef samples. *Appl Environ Microbiol*. 2000 Feb;66(2):723–7. doi: 10.1128/AEM.66.2.723–727.2000.]
580. Philippou N., Roussos A., Tsimpoukas F. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with active pulmonary tuberculosis before the initiation of antituberculosis treatment. *Ann. Gastroenterology*. 2003;16(1):49–52.]
581. Tsang K.W., Lam S.K. Extragastrroduodenal conditions associated with *Helicobacter pylori* infection. *Hong Kong Med J*. 1999 Jun;5(2):169–174. PMID: 11821587.]
582. Martin G., Lazarus A. Epidemiology and diagnosis of tuberculosis. Recognition of at-risk patients is key to prompt detection. *Postgrad Med*. 2000 Aug;108(2):42–4, 47–50, 53–4. doi: 10.3810/pgm.2000.08.1179.
583. Graham D.Y., Adam E., Reddy G.T. et al. Sero-epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci*. 1991 Aug;36(8):1084–8. doi: 10.1007/BF01297451.
584. Tjarnlund A. Does IgA play a role in protection against pulmonary tuberculosis? Licentiate thesis from the Department of Immunology Wenner-Gren Institute, Stockholm University, Sweden. 2005, 58 p.
585. Azuma T., Konishi J., Tanaka Y., Hirai M., Ito S., Kato T., Kohli Y. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1994 Feb 26;343(8896):542–3. doi: 10.1016/s0140–6736(94)91496–6.
586. Goldfeld A.E., Delgado J.C., Thim S. et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA*. 1998 Jan 21;279(3):226–8. doi: 10.1001/jama.279.3.226.]
587. Durazzo M., Adriani A., Fagoonee S., Saracco G.M., Pellicano R. *Helicobacter pylori* and Respiratory Diseases: 2021 Update. *Microorganisms*. 2021 Sep 26;9(10):2033. doi: 10.3390/microorganisms9102033.
588. Perry S., Hussain R., Parsonnet J. The impact of mucosal infections on acquisition and progression of tuberculosis. *Mucosal Immunol*. 2011 May;4(3):246–51. doi: 10.1038/mi.2011.11.
589. Bustamante-Rengifo J.A., Astudillo-Hernández M., Del Pilar Crespo-Ortiz M. Effect of *Helicobacter pylori* and Helminth Coinfection on the Immune Response to Mycobacterium tuberculosis. *Curr Microbiol*. 2021 Sep;78(9):3351–3371. doi: 10.1007/s00284–021–02604–8.
590. Torres M.A., Passaro D.J., Watanabe J. et al. No association between *Helicobacter pylori* and Mycobacterium tuberculosis infections among gastrointestinal clinic attendees in Lima, Peru. *Epidemiol Infect*. 2003 Feb;130(1):87–91. doi: 10.1017/s0950268802007653.
591. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V. et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One*. 2010 Jan 20;5(1): e8804. doi: 10.1371/journal.pone.0008804.]
592. Chuah S.K., Tai W.C., Lee C.H., Liang C.M., Hu T.H. Quinolone-containing therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Biomed Res Int*. 2014;2014:151543. doi: 10.1155/2014/151543.
593. Jeon C.Y., Calver A.D., Victor T.C., Warren R.M., Shin S.S., Murray M.B. Use of fluoroquinolone antibiotics leads to tuberculosis treatment delay in a South African gold mining community. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jan;15(1):77–83. PMID: 21276301.
594. Devasia R.A., Blackman A., Gebretsadik T. et al. Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 15;180(4):365–70. doi: 10.1164/rccm.200901–0146OC.]
595. Mirbagheri S.A., Sohrabpour A.A., Hasibi M., Moghimi B., Mohamadnejad M. 14C-urea breath test in patients undergoing anti-tuberculosis therapy. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 21;11(11):1712–4. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1712.]
596. Sanaka M., Kuyama Y., Yamanaka M., Iwasaki M. Decrease in serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG antibodies during antituberculosis therapy: the possible eradication by rifampicin and streptomycin. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jul;94(7):1983–4. doi: 10.1111/j.1572–0241.1999.1983a.x.
597. 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.]
598. Perri F., Festa V., Clemente R. et al. Randomized study of two “rescue” therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan;96(1):58–62. doi: 10.1111/j.1572–0241.2001.03452.x.
599. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al.; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013 Jan;62(1):34–42. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302254.]
600. Gisbert J.P. Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Pathogens*. 2020 Dec 28;10(1):15. doi: 10.3390/pathogens10010015.
601. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(2):209–21. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04937.x.
602. Graham D.Y., Canaan Y., Maher J., Wiener G., Hulten K.G., Kalfus I.N. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 16;172(12):795–802. doi: 10.7326/M19–3734.]
603. Maev I.V., Andreev D.N., Govorun V.M. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: first results. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(8):24–28. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000761.
Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в европейской части Российской Федерации: первые результаты. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):24–28. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000761.]
604. Silver L.L. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan;24(1):71–109. doi: 10.1128/CMR.00030–10.
605. Rothstein D.M. Rifamycins, Alone and in Combination. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jul 1;6(7): a027011. doi: 10.1101/cshperspect.a027011.]
606. Bibik O.I., Pomytkina T.E., Pivovarov O.I. Study of the peculiarities of combined opisthorchosis and helicobacteriosis. *Russian Journal of Parasitology*. 2021;15(1):79–84. (In Russ.) doi: 10.31016/1998–8435–2021–15–1–79–84.
Бибик О.И., Помыткина Т.Е., Пивоваров О.И. Изучение особенностей сочетанного течения описторхоза и хеликобактериоза. *Российский паразитологический*

- журнал. 2021;15(1):79–84. doi: 10.31016/1998–8435–2021–15–1–79–84.
607. Pomytkina T. E., Simanovich E.V., Kirsanova D.V. [Mixed infection in patients of the gastroenterology department]. Collection of selected articles based on the materials of scientific conferences of the State Research Institute "Natravzvitie". 2020, pp. 128–130. (in Russ.)
 Помыткина Т.Е., Симанович Е.В., Кирсанова Д.В. Микст-инфекция у пациентов гастроэнтерологического отделения // Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «Нацразвитие». – 2020. – С. 128–130.].
608. Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Ivanova E.I. et al. Frequency of helicobacter pylori infection and giardiasis in children of different age groups with abdominal pain and dyspeptic syndrome according to the fecal immunochromatographic method. Journal Infectology. 2018;10(1):24–28. (In Russ.) doi: 10.22625/2072–6732–2018–10–1–24–28.
 Немченко У.М., Григорова Е.В., Иванова Е.И. и др. Частота встречаемости хеликобактериоза и лямблиоза у детей разных возрастных групп с болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом по данным исследования кала иммунохроматографическим методом. Журнал инфектологии. 2018;10(1):24–28. doi: 10.22625/2072–6732–2018–10–1–24–28.].
609. Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. Cell Mol Immunol. 2020;17:50–63. doi: 10.1038/s41423–019–0339–5.].
610. Chen L., Xu W., Lee A. et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine. 2018 Sep;35:87–96. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.028.].
611. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. BMJ. 1998 May 16;316(7143):1507–10. doi: 10.1136/bmj.316.7143.1507.].
612. Kononova S., Litvinova E., Vakhitov T., Skalinskaya M., Sitkin S. Acceptive Immunity: The Role of Fucosylated Glycans in Human Host-Microbiome Interactions. Int J Mol Sci. 2021 Apr 8;22(8):3854. doi: 10.3390/ijms22083854.].
613. Goto Y., Uematsu S., Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. Nat Immunol. 2016 Oct 19;17(11):1244–1251. doi: 10.1038/ni.3587.].
614. Bravo D., Hoare A., Soto C., Valenzuela M.A., Quest A.F. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. World J Gastroenterol. 2018 Jul 28;24(28):3071–3089. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3071.].
615. Wang L., Zhou J., Xin Y., Geng C., Tian Z., Yu X., Dong Q. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar;28(3):261–6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000542.
616. Sasaki M., Klapproth J.M. The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis. J Signal Transduct. 2012;2012:704953. doi: 10.1155/2012/704953.
617. Wei P.L., Hung C.S., Kao Y.W. et al. Classification of Changes in the Fecal Microbiota Associated with Colonic Adenomatous Polyps Using a Long-Read Sequencing Platform. Genes (Basel). 2020 Nov 20;11(11):1374. doi: 10.3390/genes11111374.
618. Rath S., Heidrich B., Pieper D.H., Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. Microbiome. 2017 May 15;5(1):54. doi: 10.1186/s40168–017–0271–9.].
619. Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V. Role of Microbiome in Stomach Cancer Development. Doctor. Ru. 2020; 19(7): 49–51. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2020–19–7–49–51.
 Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. Роль микробиома в развитии рака желудка. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 49–51. doi: 10.31550/1727–2378–2020–19–7–49–51.].
620. Sitkin S., Lazebnik L., Avalueva E., Kononova S., Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: Eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach? World J Gastroenterol. 2022 Feb 21;28(7):766–774. doi: 10.3748/wjg.v28.i7.766.
621. Jaka H., Smith S.I. Forty Years of *Helicobacter pylori*: The African Perspective. Dig Dis. 2024;42(2):161–165. doi: 10.1159/000535263.].
622. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. Med Clin (Barc). 2019 Jan 18;152(2):65–71. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006.].
623. Choi I.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y.I., Kook M.C., Park B., Joo J. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. N Engl J Med. 2020 Jan 30;382(5):427–436. doi: 10.1056/NEJMoa1909666.].
624. Wiklund A.K., Santoni G., Yan J. et al. Risk of Esophageal Adenocarcinoma After *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in a Population-Based Multinational Cohort Study. Gastroenterology. 2024 Aug;167(3):485–492.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2024.03.016.
625. Katelaris P., Hunt R., Bazzoli F. et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. J Clin Gastroenterol. 2023 Feb 1;57(2):111–126. doi: 10.1097/MCG.0000000000001719.].
626. Marchenko S.V., Dotsenko Yu.N. Enteral nutrition in intensive care. Gomel: State Institution "RSPC RMIEC", 2019. 49 p. (in Russ.)
 Марченко С.В. Энтеральное питание в интенсивной терапии. С.В. Марченко, Ю.Н. Доценко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2019. – 49 с.
627. Tutelyan V. A., Samsonov M.A. Handbook of Dietetics. Moscow. Medicine, 2002. 544 p. (in Russ.)
 Тутельян В. А., Самсонов М.А. Справочник по диетологии – М.: Медицина, 2002. – 544 с.