На правах рукописи

ХЛЫНОВА
РЕГИНА ИГОРЕВНА

КОМОРБИДНОСТЬ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент **Хромцова Оксана Михайловна**

Официальные оппоненты:

Осипенко Марина Федоровна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.

Бакулина Наталья Валерьевна доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в « » часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в экономически развитых странах составляет 15-35% в популяции, в странах с низким социально-экономическим статусом повышается до 80% [Tonkic A., 2012 г.]. Частота встречаемости инфекции *H. pylori* в значительном количестве регионов России в настоящее время не оценена [Ивашкин В.Т., 2017 г., Маев И.В., 2018 г.]. Согласно актуальным данным положительный хеликобактерный статус среди жителей России встречается у 66-92%, в частности, по результатам обследования населения города Москвы и Казани в 2019 году – до 66%; среди населения Сибири и Дальнего Востока – у 70-92% [Zamani M., 2018 г.; Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., 2019 г.; Цуканов В.В., 2001 г.; Ливзан М.А., 2022 г.].

Подтверждение роли бактерии *H. pylori* в этиологии и патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта значимо повлияло на подходы к диагностике и лечению гастрита, рака желудка, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, результатом чего стало снижение распространенности вышеописанных заболеваний [Ивашкин В.Т., 2022 г.; Маев И.В., 2016 г.]. По прошествии десятков лет с момента открытия инфекции *H. pylori* постоянно расширяется перечень клинических ситуаций, требующих от интерниста назначения лечения данной инфекции коморбидному пациенту.

В настоящее время накопились данные о негативном влиянии инфекции *H. pylori* на патологию внутренних органов: обнаружены ассоциации с повышенным риском развития инфаркта миокарда, сахарного диабета (СД) 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гепатоцеллюлярной карциномы и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [Kountouras J., 2010 г.; Liu J., 2015 г.; Rabelo-Gonçalves E., 2015 г.; Trikudanathan E., 2015 г.; Zhou X., 2013 г.]. Также сохраняется категория заболеваний в отношении влияния инфекции *H. pylori* на которые накопились противоречивые данные: железодефицитная анемия (ЖДА), латентный дефицит железа (ЛДЖ) [Qu X., 2010 г.; Campuzano-Maya G., 2016 г.; Lee J., 2022 г.] и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [Zebrib V., 2000 г.; Nordenstedt H., 2007 г.; Chung S., 2011 г.; Grande M., 2014 г.; Bor S., 2017 г.; Shavalipour A., 2017 г.].

У 15% больных ЖДА ферротерапия не эффективна и феномен идиопатической рефрактерности связывают с наличием инфекции *H. pylori* у данной категории пациентов [Testerman T., 2006 г.; Saju J., 2022 г.]. Интерес к изучению ГЭРБ связан с её широкой распространенностью, склонностью заболевания к прогрессированию и развитию множества

осложнений, в том числе злокачественной трансформации [Thomas T., 2007 г.; El-Serag H., 2014 г.; Bor S., 2016 г.].

Основой лечения инфекции *H. pylori* является эрадикационная терапия (ЭТ), направленная на элиминацию всех форм возбудителя в слизистой оболочке желудка (СОЖ), обязательным компонентом которой являются антибиотики в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и препаратами висмута [Malfertheiner P., 2022 г.]. Базовым классом препаратов для лечения ГЭРБ также являются ИПП, назначение которых в виде монотерапии в случае наличия у пациента обсуждаемой инфекции приводит к прогрессированию *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита (ХГ) [Kuipers E., 2004 г.; Lundell L., 2006 г.; Осипенко М.Ф., 2018 г.]. Более того, терапия ИПП снижает концентрацию витамина С в желудочном соке и приводит к снижению всасывания негемового железа [McColl K., 2009 г.], что делает лечение пациентов с сочетанием инфекции *H. pylori*-ассоциированного ХГ, ГЭРБ и железодефицитными состояниями (ЖДС) сложной практической задачей для врача-терапевта.

Согласно актуальному международному соглашению, глобальной целью лечения инфекции *H. pylori* является эффективность ЭТ более чем у 90% пациентов [Malfertheiner P., 2022 г.], однако, по современным данным эффективность ЭТ *H. pylori* в России составляет 59-79% [Бордин Д.С., 2021 г.]. Ведущими причинами снижения эффективности ЭТ является низкая комплаентность пациентов, резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и самостоятельное прекращение курса лечения пациентом вследствие нежелательных явлений (НЯ) терапии. Приоритетными направлениями оптимизации ЭТ являются использование ИПП в двойных дозах, пролонгация схем стандартизированной ЭТ до 14 дней, применение пробиотиков и мер по повышению комплаентности [Ивашкин В.Т., Маев И.В., 2022 г.; Бакулина Н.В., 2019 г.; Осипенко М.Ф., 2014 г.].

Таким образом, актуальным является получение данных о частоте встречаемости инфекции *H. pylori* в Уральском федеральном округе, исследование коморбидных ассоциаций *H. pylori*-ассоциированного ХГ, разработка и внедрение в практическую деятельность врачей-терапевтов мероприятий по оптимизации ЭТ инфекции *H. pylori*.

Цель исследования

Определение риска развития коморбидных состояний у пациентов амбулаторно-поликлинического звена с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом и оценка эффективности и безопасности оптимизированной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori.*

Задачи исследования

1) Определить частоту встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена, проживающих в Уральском федеральном округе.

2) Провести ретроспективный анализ структуры сопутствующей патологии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом в поликлинической практике.

3) Установить риск развития коморбидных состояний – латентного дефицита железа, железодефицитной анемии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом.

4) Оценить эффективность и безопасность оптимизированной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* с включением постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648.*

5) Определить влияние оптимизированной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* на течение коморбидных состояний.

Научная новизна

Впервые установлена частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Уральском федеральном округе – 46,9%. Научная новизна полученных результатов подтверждается свидетельством Федеральной службы по интеллектуальной собственности о государственной регистрации базы данных № 2023621960 от 14.06.2023 «Популяционный регистр эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе». Получены актуальные данные о структуре сопутствующей патологии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом. Показана роль атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, в развитии железодефицитных состояний. Доказано протективное влияние *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в отношении риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Разработана оптимизированная схема эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* с включением постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648,* продемонстрирована ее эффективность и безопасность. Определено влияние эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* на показатели обмена железа и течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Практическая значимость

Установлена частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* на основании референсного метода диагностики среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в

Уральском федеральном округе. Продемонстрировано, что пациенты с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом имеют достоверно большее число сопутствующих заболеваний. Определено, что у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом повышен риск железодефицитных состояний, в особенности при развитии атрофии слизистой оболочки желудка. Автором работы предложена методика оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*, повышающая её эффективность, безопасность и комплаентность пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. На основании полученных данных разработаны практические рекомендации по ведению коморбидных пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом в амбулаторной практике врача-терапевта.

Положения, выносимые на защиту

1. Инфекция *Helicobacter pylori* представляет актуальную терапевтическую проблему в связи с высокой частотой встречаемости среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена.

2. Пациенты с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом имеют достоверно большее количество сопутствующих заболеваний и повышенный риск развития латентного дефицита железа и железодефицитной анемии.

3. Основным патогенетическим механизмом влияния *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита на риск развития железодефицитных состояний и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является формирование атрофии слизистой оболочки желудка.

4. Оптимизация эрадикационной терапии посредством включения постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*, улучшает профиль безопасности терапии и приверженность пациентов к лечению.

5. Эрадикационная терапия с включением постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* оказывает положительное влияние на показатели обмена железа и не приводит к обострению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или возникновению симптомов рефлюкса.

Личный вклад автора в исследование

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования. Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, проанализированы данные пациентов на первом этапе исследования, обеспечен набор амбулаторных карт пациентов в исследование на втором этапе, проведено клиническое обследование и лечение

пациентов на третьем этапе исследования, написаны главы диссертации, произведены статистическая обработка данных, оценка результатов исследования, подготовка материалов для публикаций и докладов, внедрение результатов в клиническую практику.

Внедрение в практику

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в работу терапевтического отделения и амбулаторно-поликлинической службы ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6», ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7», ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №24» и ЕМЦ «УГМК-Здоровье» г. Екатеринбурга, в учебный процесс студентов и клинических ординаторов на кафедре факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (заведующий кафедрой, д.м.н., доцент О.М. Хромцова). В практическую деятельность врачей амбулаторно-поликлинической службы г. Екатеринбурга внедрен «Популяционный регистр эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе» (свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности № 2023621960 от 14.06.2023).

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на II Евразийском форуме «УралЭндо 2018: Комплексные технологии в эндоскопии, гастроэнтерологии и бронхологии» (Екатеринбург, 2018 г.), Научно-практической конференции «На старте клинической гастроэнтерологии-2020» (Екатеринбург, 2020 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «УралГастро-2021» (Екатеринбург, 2021 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «УралГастро-2022» (Екатеринбург, 2022 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «УралГастро-2023» (Екатеринбург, 2023 г.), Научно-практической конференции «Практические аспекты терапии» (Екатеринбург, 2023 г.), отмечены дипломом II степени на VII внутривузовской конференции аспирантов УГМУ «Research in modern medicine» (Екатеринбург, 2018 г.), дипломом I степени на конкурсе устных докладов секции «Внутренние болезни» среди молодых ученых на VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2023 г.), 18 Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2023 г.).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург, 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 - в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав с результатами собственных исследований и главы с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 29 отечественных и 147 зарубежных источников. Работа содержит 26 таблиц, проиллюстрирована 13 рисунками и 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой обсервационное неинтервенционное анонимное исследование частоты встречаемости инфекции *H. pylori* среди первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена, проживающих в Уральском федеральном округе на первом этапе; ретроспективный анализ амбулаторных карт и кросс-секционное анонимное исследование для выявления риска развития коморбидной патологии (ЛДЖ, ЖДА, ГЭРБ) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ на втором этапе; рандомизированное проспективное интервенционное клиническое исследование эффективности и безопасности применения оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ на третьем этапе (рис. 1). Работа выполнялась на кафедре факультетской терапии и гериатрии (зав. кафедрой – д.м.н., доцент О.М. Хромцова) ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О. П. Ковтун) в период 2018 - 2023 гг.

Набор клинического материала на первом этапе исследования осуществлялся в рамках рутинной деятельности Главного внештатного специалиста гастроэнтеролога Уральского федерального округа по сбору данных о заболеваемости пациентов в подведомственных регионах с применением «Популяционного регистра эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе» (свидетельство № 2023621960 от 14.06.2023). Набор клинического материала, инструментальные и лабораторные обследования на втором и третьем этапах исследования проводились на базе ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7», г. Екатеринбург (главный врач – Е.С. Барац), ЕМЦ «УГМК-Здоровье» (главный врач – М.С. Скляр), морфологическое исследование биоптатов - в Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского

государственного медицинского университета (заведующий лабораторией – Е.В. Кудрявцева). Протокол одобрен локальным независимым этическим комитетом МБУ «Центральная городская больница №7» на заседании №97 от 28.06.2018 года, исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Все клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов, включенных в исследование на третьем этапе, регистрировались в шаблоне первичной документации, пациенты третьего этапа подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

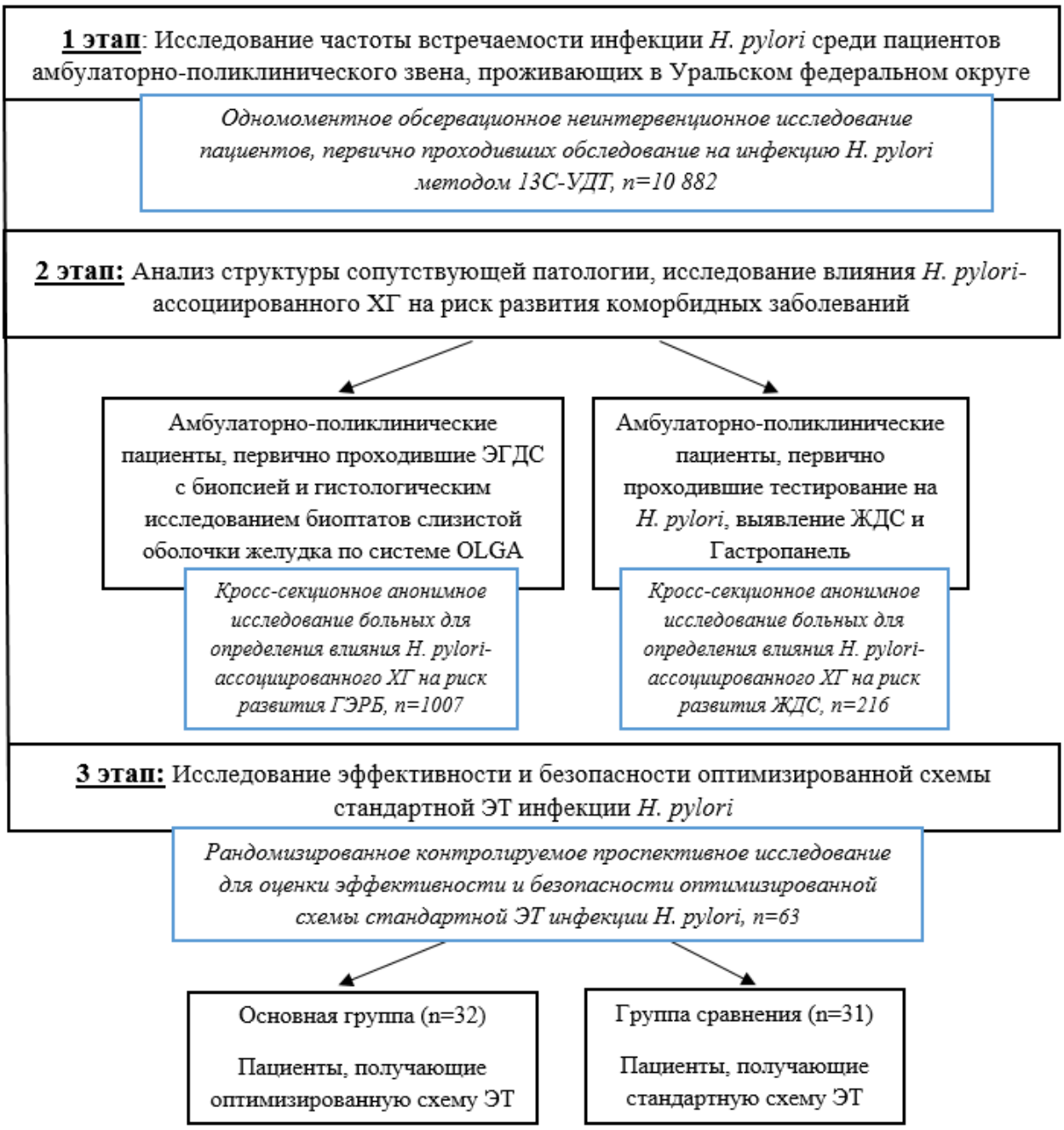

Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе в исследование включено 10 882 пациента в возрасте от 18 до 91 года, медиана возраста 40±13 лет, из них критериям не соответствовали 695 человек. Конечному анализу были доступны данные 10 187 пациентов, 62,1% (6325) обследованных - лица женского пола.

Критерии включения на 1 этапе: пациенты амбулаторно-поликлинического звена в возрасте старше 18 лет, проходившие обследование на инфекцию *H. pylori* методом 13С-уреазного дыхательного теста (13С-УДТ) по медицинским показаниям.

Критерии невключения на 1 этапе: повторное тестирование на инфекцию *H. pylori*, ограничения для проведения 13С-УДТ (прием ИПП менее чем за 2 недели до исследования, антибиотиков, препаратов висмута менее чем за 4 недели до исследования), сомнительные результаты теста.

На втором этапе в исследование включено 1223 пациента в возрасте от 18 до 70 лет, медиана возраста 43±12,5 года, 57,1% (698) обследованных лица женского пола.

Критерии включения на 2 этапе: показания для эндоскопического обследования, синдром диспепсии (боль или жжение в эпигастрии, чувство раннего насыщения, чувство переполнения в эпиастрии после еды), жалобы на изжогу чаще 1 раза в неделю, возраст от 18 до 70 лет.

Критерии невключения на 2 этапе: наличие противопоказаний для эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (психические заболевания, аневризма аорты, тяжелые формы гипертонической болезни и коронарной недостаточности, обструкция носоглотки, тяжелые челюстно-лицевые травмы, тяжелые формы коагулопатий); другие причины гастрита: аутоиммунный, вызванный лекарственными препаратами, алкогольный, лимфоцитарный, эозинофильный, связанный с саркоидозом, васкулитом, амилоидозом, болезнью Крона и болезнью Менетрие; обострения сопутствующих заболеваний или острые заболевания, имеющие место в предшествующие 14 дней до включения в исследование, в том числе новая коронавирусная инфекция; тяжелая сопутствующая соматическая патология (сердца и сосудов, легких, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, печени, кишечника), сопровождающаяся декомпенсацией их функции; состояния и заболевания, приводящие к дефициту железа: аномальные маточные кровотечения и полименорея, вызванные внутриматочной патологией (полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, миома матки, аденомиоз), донорство крови, глистные инвазии, кровопотеря из желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция, целиакия, веганство, вегетарианство; прием ИПП, антибиотиков, препаратов висмута и препаратов железа за 2 месяца до и на момент включения в исследование; положительные результаты обследований на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, COVID-19; беременность, период грудного

вскармливания; анамнестические сведения о злоупотреблении и/или зависимости от психоактивных веществ и /или алкоголя; злокачественные новообразования в анамнезе и на момент включения в исследование.

На третьем этапе исследования основную группу и группу сравнения составили 63 человека в возрасте от 19 до 70 лет, медиана возраста пациентов 40,5±6,75 лет, 57,1% (36 человек) лица мужского пола.

Критерии включения на 3 этапе: возраст от 18 до 70 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; установленный диагноз хронический гастрит (МКБ 10: К 29.3, К 29.4, К 29.5), определяемый на основании морфологических критериев; положительный статус инфекции *H. pylori* на момент включения в исследование; способность пациента понимать процедуры исследования, правила использования измерительных шкал.

Критерии невключения на 3 этапе соответствовали критериям невключения на 2 этапе исследования и дополнены следующими: пищевод Барретта; неэффективная ЭТ *H. pylori* в анамнезе; известная или предполагаемая гиперчувствительность, аллергические реакции на прием ИПП, антибиотиков пенициллинового ряда, макролидов, препаратов висмута и постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648*; невозможность проведения адекватного периода последующего наблюдения пациента; психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования; анамнестические сведения о злоупотреблении и/или зависимости от психоактивных веществ, алкоголя; неподписанное информированное согласие.

Обследование пациентов на 1 этапе включало диагностику инфекции *H. pylori* с помощью стандартизированной методики 13С-УДТ (пакетный тест-набор «ХЕЛИКАРБ» удостоверение № РЗН 2016/3773, приказ от 29.02.16 г. № 1641, Россия [Плавник Р.Г., 2017 г.]), референсные значения: при относительной разнице между отношением 13С/12С в пробах выдыхаемого воздуха до и после приема препарата мочевины менее 3 ‰ результат теста считался отрицательным, при разнице от 3 до 4,5 ‰ - сомнительным, при разнице более 4,5 ‰ - положительным.

Обследование пациентов на 2 этапе включало: ретроспективный анализ данных амбулаторных карт для определения соответствия пациентов критериям включения и невключения, получения сведений о сопутствующих заболеваниях, данных об антропометрии и курении сигарет на момент включения в исследование; проведение ЭГДС с биопсией СОЖ и определением статуса инфекции *H. pylori* по результатам гистологического исследования биоптатов с окраской азуром II.

H. pylori-ассоциированный ХГ верифицировали на основании обсеменения *H. pylori*, выявляемого при световой микроскопии, в сочетании с признаками воспалительной инфильтрации СОЖ в биоптатах.

Обследования на 2 этапе для 216 пациентов, включенных в исследование для определения риска развития ЖДС у пациентов с H. pylori-ассоциированным ХГ выполнены в объеме: общий анализ крови, биохимический анализ крови (железо, ферритин), ИФА крови с помощью тест-системы «Гастропанель» без стимуляционной пробы (BIOHIT, Финляндия) на сывороточные концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17, антител класса IgG к *H. pylori* [Syrjänen, K., 2019 г.], анализ кала на скрытую кровь качественным методом.

Уровень пепсиногена I в крови отражает структуру и функцию СОЖ, референсные значения от 30 до 160 мкг/л. Уровень пепсиногена II в крови характеризует структуру и функцию всей СОЖ, референсные значения от 3 до 15 мкг/л. Уровень гастрина-17 в крови отражает структуру и функцию СОЖ в антральном отделе, референсные значения от 1 до 7 пмоль/л. Повышение базального уровня гастрина-17 наблюдается при снижении кислотопродукции (гипоацидный желудок вследствие приема ИПП или атрофии, ограниченной только слизистой оболочкой тела желудка), гастриноме, снижение – при повышенной кислотности, развитии атрофии в антральном отделе вследствие повреждения G-клеток. Критерием атрофии СОЖ было снижение уровня пепсиногена I, пепсиногена II ниже референсных значений, а также соотношение пепсиногена I к пепсиногену II меньше 3 [Syrjänen, K., 2019 г.].

Критерием ЛДЖ являлось снижение уровня сывороточного ферритина ниже референсных значений. Критерием диагноза ЖДА являлось снижение уровня гемоглобина, уровня сывороточного ферритина и железа ниже референсных значений [Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021 г.].

Обследования на 2 этапе для 1007 пациентов, включенных в исследование для определения риска развития ГЭРБ у пациентов с H. pylori-ассоциированным ХГ, дополнены ЭГДС с мультифокальной биопсией СОЖ (3 биоптата из антрального отдела, 2 из тела желудка) и последующей оценкой по системе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) [Rugge M., 2005 г.]. Стадирование ХГ осуществлялось в соответствии с международной классификацией OLGA по унифицированным балльным шкалам, стадия ХГ 0 соответствовала отсутствию атрофии, стадии I - IV - различной выраженности атрофии СОЖ. Степень ХГ оценивалась по совокупной интенсивности лимфоплазмоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) и выражалась в градациях от 0 до IV.

ГЭРБ верифицировали на основании клинических данных (жалобы на изжогу более 1 раза в неделю) и эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита (РЭ). Для характеристики изменений слизистой оболочки пищевода применялась Лос-Анджелесская классификация [Sami S., 2013 г.].

Обследование пациентов на 3 этапе включало клинические, лабораторные и инструментальные методы (табл. 1).

Таблица 1 - Расписание процедур и обследований пациентов, включенных в исследование на 3 этапе (n=63)

Процедуры и обследования	Период обследования (Визит 1)	Период лечения (Визит 2)	Период наблюдения (Визит 3)	Завершение наблюдения (Визит 4)
	День -60 - День 0	День 1 - День 14	День 15	День 70 - День 84
Подписание информированного согласия	+			
Сбор демографических данных, анамнеза жизни, анамнеза заболевания	+			
Опрос на наличие жалоб	+	+	+	+
Антропометрия	+			
Физикальный осмотр	+	+		+
Заполнение опросника GIS	+			+
Лабораторные исследования	+			+
Инструментальные исследования	+			
Тестирование на инфекцию H. pylori	+			+
Рандомизация и назначение схемы ЭТ		+		

Клиническое обследование включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, антропометрию, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле – ИМТ = вес (кг)/рост (м)^2, измерение артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений и термометрию, физикальный осмотр по системам, заполнение опросника GIS [Jones R., 2007 г.] до и после проведения ЭТ, сбор данных о переносимости лечения.

Лабораторное обследование проводилось с целью определения соответствия пациентов критериям включения в исследование, выявления сопутствующих заболеваний и состояний и включало в себя оценку результатов анализов, выполненных не более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или проведение следующих лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий холестерин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, общий белок, железо, ферритин), анализ кала на яйца гельминтов, а также анализ крови на маркеры гепатита В, гепатита С, сифилиса и ВИЧ. Контроль эффективности ЭТ всем пациентам осуществлялся при помощи 13С-УДТ. Всем пациентам, включенным в исследование после 31.01.2020 г., проводилось тестирование на инфекцию COVID-19 методом ИФА с помощью набора реагентов «Тест-система иммунохроматографическая для качественного выявления антигена коронавируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки или ротоглотки человека» «ИМБИАН-SARS-CoV-2 Ag ИХА» (ООО «ИМБИАН ЛАБ», Россия).

Инструментальное обследование проводилось с целью верификации *H. pylori*-ассоциированного ХГ, для выявления сопутствующих заболеваний и состояний и исключения заболеваний, относящихся к критериям невключения в исследование. К перечню инструментальных методов исследования относились: ЭГДС с биопсией СОЖ по системе OLGA, морфологическое исследование гастробиоптатов для определения степени и стадии ХГ, выявления инфекции *H. pylori,* суточная pH-импедансометрия, УЗИ ОБП, флюорография или КТ ОГК, ЭКГ.

Суточная pH-импедансометрия проводилась всем пациентам для верификации диагноза ГЭРБ и получения данных о состоянии кислотообразования в желудке на базе ЕМЦ «УГМК-Здоровье» с использованием отечественного аппарата импедансоацидомонитора ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино). В качестве критериев патологического кислого ГЭР использован индекс DeMeester (в норме менее 14,72) и процент времени с pH в пищеводе ниже 4 (в норме менее 4,2%) [Трухманов А.С., 2013 г.], при оценке кислотообразующей функции желудка гиперацидности соответствовал базальный уровень pH 0,9-1,5, стимулированный уровень pH 0,9-1,2; нормацидности - базальный уровень pH 1,6-2,0, стимулированный уровень pH 1,3-2,0; гипацидности - базальный уровень pH 2,1-5,9, стимулированный уровень pH 2,1-5,0; анацидности -

базальный уровень pH более 6,0, стимулированный уровень pH более 5,0 [Трухманов А.С., 2016 г.].

Используемые схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, критерии эффективности, безопасности и приверженности к терапии на 3 этапе исследования. Пациенты основной группы получали ЭТ первой линии дополненную препаратами висмута в сочетании с *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* (Pylopass™, Хелинорм, производство Крафт, Россия): рабепразол 20 мг 2 раза в день до приема пищи, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день после приема пищи, кларитромицин 500 мг 2 раза в день после приема пищи, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день за 30 минут до приема пищи и *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* 1 капсула 2 раза в день вместе с приемом пищи в течение 14 дней с дальнейшим продолжением приема *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* в прежней дозировке на 28 дней.

Пациенты группы сравнения получали ЭТ первой линии дополненную препаратами висмута: рабепразол 20 мг 2 раза в день до приема пищи, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день после приема пищи, кларитромицин 500 мг 2 раза в день после приема пищи, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день за 30 минут до приема пищи в течение 14 дней [Ивашкин В.Т., 2017 г.].

Эффективность ЭТ у всех пациентов оценивалась методом 13С-УДТ не ранее чем через 4 недели после окончания приема антибиотиков и препаратов висмута, не ранее чем через 2 недели после окончания приема ИПП, а также на основании анализа динамики клинических симптомов, оцениваемых по шкале GIS. Безопасность терапии у всех пациентов оценивалась посредством учета НЯ терапии и оценки выраженности НЯ по ВАШ от 1 до 10 баллов.

Все пациенты получали дневник с информацией о цели терапии, дозировке, времени и особенностях приема препаратов, таблицами для самоконтроля приема и регистрации НЯ терапии. Комплаентность оценивалась на основании анализа дневника и определялась как процент принятых пациентом порций препаратов от должного количества порций препаратов, рекомендованных в рамках ЭТ. По степени выполнения врачебных рекомендаций комплаентность классифицировалась как оптимальная – более 90%, удовлетворительная – от 70 до 90%, частичная – от 40 до 70% и плохая – менее 40% принятых от общего количества назначенных на Визите 2 таблеток [Blackwell B., 1973 г.].

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Использовались количественные (дискретные и непрерывные) и качественные (категориальные и номинальные) данные, представленные в виде абсолютных

чисел (n) и относительных частот (%) с использованием анализа вариационного ряда, расчета в качестве средней статистической характеристики непараметрических данных медианы (Me) с учетом половины интерквартильного размаха (IQR) для возраста и в измерительных шкалах (GIS, ВАШ); в качестве средней статистической характеристики параметрических данных - средней арифметической величины (M) и средней ошибки среднего арифметического (m), примененных, в частности, для лабораторных и инструментальных данных. Частоты распределения параметров оценивались с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$), определялось влияние исследуемых признаков по показателю ОШ в пределах 95% ДИ на первом этапе исследования и по показателю ОР в пределах 95% ДИ на втором и третьем этапах исследования. ОШ и ОР рассчитывали с помощью четырехпольных таблиц, статистическая значимость результата оценивалась в пределах 95% ДИ. Для сравнения межгрупповых различий по непараметрическим данным, оцениваемых в измерительных шкалах, использовался тест Манна-Уитни. Для сравнения межгрупповых различий в результатах антропометрических, лабораторных и инструментальных данных использовался t-критерий Стьюдента, поскольку в тесте Шапиро-Уилка был установлен параметрический характер данных, что позволило использовать этот статистический тест в несвязанных выборках. Результат оценки межгрупповых различий принимался как статистически значимый при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена

На первом этапе в исследование включено 10 882 первичных пациента, проживающих в Уральском федеральном округе (в Свердловской области, в Курганской области, в Тюменской области, в Челябинской области, в Ханты-Мансийском автономном округе – Югры, в Ямало-Ненецком автономном округе) и проходивших обследование на инфекцию *H. pylori* методом 13С-УДТ. Из них критериям включения не соответствовали 695 человек из-за сомнительного результата.

Тестирование на инфекцию *H. pylori* методом 13С-УДТ было положительным у 4783 из 10 187 обследованных (46,9%). Анализ не продемонстрировал различий во встречаемости инфекции *H. pylori* в зависимости от пола (ОШ 0,98; 95% ДИ: 0,9 – 1,06; $\chi 2=0,342$, $p=0,559$).

С возрастом частота встречаемости *H. pylori* нарастала, различия между всеми возрастными группами, кроме группы от 41 до 60 лет и группы от 61 до 91 года, достоверны, $p < 0,001$. Различия между возрастными группами от 41 до 60 лет и от 61 до 91 года не достоверны, $p=0,119$ (рис. 2).

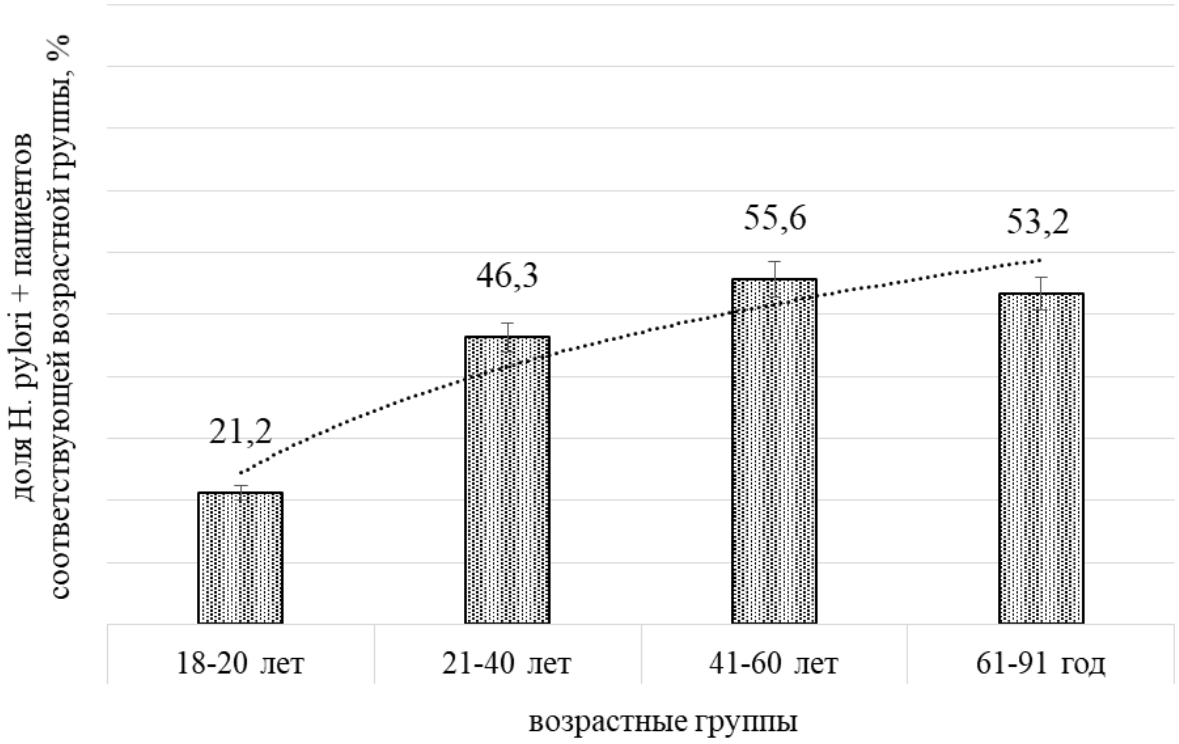

Рисунок 2 – Частота встречаемости инфекции *H. pylori* в различных возрастных группах, n=10187

Сопутствующие заболевания у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом

Наиболее частой сопутствующей патологией среди обследованных на втором этапе были: избыточная масса тела, ожирение I и II степени – у 286 (23,4%), НАЖБП – у 271 (22,2%), СРК легкой и средней степени – у 192 (15,7%), ХОБЛ – у 186 (15,2%), ГБ – у 178 (14,6%), ЖКБ – у 146 (11,9%).

Для анализа спектра сопутствующей патологии в зависимости от статуса инфекции *H. pylori* все пациенты, включенные в исследование на втором этапе, разделены на две группы в зависимости от хеликобактерного статуса, группы сравнимы по полу, возрасту, ИМТ и курению сигарет.

Среди пациентов основной группы (с инфекцией *H. pylori*) сопутствующая патология выявлена у 414 (67,4%) из 614, в группе сравнения – у 352 (57,8%) из 609 обследованных. В целом по выборке у пациентов с положительным хеликобактерным статусом сопутствующие заболевания и состояния встречались достоверно чаще – на 9,6 % (ОР 1,16; 95% ДИ: 1,07 – 1,26; $\chi 2 = 12{,}54$, $p<0{,}001$). Достоверно чаще у пациентов основной группы встречались: НАЖБП, ЖДА и ЛДЖ, достоверно реже - ГЭРБ (таб. 2).

Таблица 2 - Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в зависимости от статуса инфекции *H.pylori*, n (%)

Сопутствующее заболевание/ состояние	Пациенты с инфекцией *H. pylori* (n=614)	Пациенты без инфекции *H. pylori* (n=609)	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ>25 кг/м²)	148 (24,1)	138 (22,7)	0,551	0,356	1,064 (0,89-1,3)
БА	41 (6,7)	45 (7,4)	0,627	0,237	0,9 (0,6-1,36)
ХОБЛ	95 (15,5)	91 (14,9)	0,797	0,067	1,04 (0,79-1,35)
НАЖБП	153 (24,9)	118 (19,4)	**0,02**	5,445	1,29 (1,04-1,59)
СД	21 (3,4)	19 (3,1)	0,768	0,087	1,1 (0,6-2,02)
СРК	94 (15,3)	98 (16,1)	0,707	0,101	0,95 (0,73-1,23)
ГБ	91 (14,8)	87 (14,3)	0,791	0,07	1,04 (0,79-1,36)
ЖКБ	75 (12,3)	71 (11,6)	0,765	0,09	1,048 (0,77-1,42)
ХЗ	66 (10,8)	63 (10,3)	0,818	0,053	1,039 (0,75-1,44)
ГЭРБ	40 (6,51)	61 (10,0)	**0,027**	4,948	0,65 (0,44-0,95)
Гипотиреоз	22 (3,6)	24 (3,9)	0,743	0,108	0,909 (0,52-1,60)
ЖДА	36 (5,9)	17 (2,8)	**0,009**	6,959	2,1 (1,19-3,70)
ЛДЖ	31 (5,1)	12 (2,0)	**0,004**	8,541	2,56 (1,33-4,94)
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0%, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.					

Риск развития железодефицитных состояний у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом

В одномоментное кросс-секционное исследование определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ЖДС из числа пациентов, соответствующим критериям исследования на 2 этапе, включены 216 человек, медиана возраста составила 43±9,6 лет, из них 59,3% (128) женского пола.

После анализа лабораторных данных выявлено, что среди обследованных в целом, ЛДЖ имел каждый пятый (43 из 216, 19,9%), 16 мужчин и 27 женщин, ЖДА - каждый четвертый пациент (53 из 216, 24,5%), 21 мужчина и 32 женщины. Положительный статус инфекции *H. pylori* выявлен у 118 человек. Атрофия СОЖ выявлена у 31 (14,4%) обследованного и во всех случаях ассоциирована с инфекцией *H. pylori*. Гипергастринемия определялась у 74 (34,3%) пациентов, ассоциирована с инфекцией *H. pylori* у 41 человека.

Для определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ЖДС пациенты разделены на группы в зависимости от хеликобактерного статуса. Основную группу составили 118 человек с положительным хеликобактерным статусом, группу сравнения – 98 человек с отрицательным хеликобактерным статусом, достоверных межгрупповых различий по полу и возрасту не выявлено. Результаты обследований пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов в зависимости от наличия инфекции *H.pylori*, M±m

Показатели	Все пациенты, n=216	Пациенты с инфекцией *H. pylori*, n=118 (1)	Пациенты без инфекции *H. pylori*, n=98 (2)	$p_{1,2}$
Гемоглобин, г/л	138,4±2,8	112,3±3,6	146,1±0,5	**p<0,001**
MCV, фл	85,7±2,4	78,1±0,8	89,2±3,5	**p=0,002**
MCH, пг	29,1±2,5	25,2±0,7	30,4±1,6	**p=0,003**
Железо, мкмоль/л	15,1±0,6	13,5±0,7	17,1±0,8	**p<0,001**
Ферритин, нг/мл	49,4±3,8	41,9±4,7	58,4±6,2	**p=0,035**
Антитела IgG к *H. pylori*, Ед	55,4±3,3	85,6±4,2	19,2±1,9	**p<0,001**
Гастрин-17 баз., пмоль/л	9,9±0,9	9,4±1,2	10,4±1,4	p=0,588
Пепсиноген I, мкг/л	83,2±1,4	42,9±2,8	99,4±12,5	**p<0,001**
Пепсиноген II, мкг/л	7,1±0,6	6,2±1,1	8,8±0,7	**p=0,047**
Пепсиноген I / пепсиноген II	9,5±0,5	6,9±0,5	12,6±0,9	**p<0,001**

Анализ относительной частоты встречаемости ЖДС в основной группе и группе сравнения выявил достоверное увеличение доли пациентов с ЖДА и ЛДЖ в группе больных с *H. pylori*-ассоциированным ХГ на 13,1% (p=0,026) и 14,1% (p=0,011), соответственно, (Таблица 4).

Для определения механизма влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ЖДА и ЛДЖ изучена относительная частота атрофии СОЖ в зависимости от наличия ЖДС.

Таблица 4 - Частота встречаемости железодефицитных состояний у пациентов в зависимости от наличия инфекции *H. pylori*, n (%)

	Все пациенты, n=216	Пациенты с инфекцией *H. pylori*, n=118 (1)	Пациенты без инфекции *H. pylori*, n=98 (2)	$p_{1,2}$	χ^2	ОР (95% ДИ)
ЖДА	53 (24,5)	36 (30,5)	17 (17,4)	0,026	5,009	1,76 (1,06-2,93)
ЛДЖ	43 (19,9)	31 (26,3)	12 (12,2)	0,011	6,606	2,15 (1,17-3,95)

Таблица 5 – Сравнительный анализ частоты встречаемости атрофии СОЖ у пациентов с ЖДС и без ЖДС, n (%)

	Пациенты с атрофией СОЖ, n=31	Пациенты без атрофии СОЖ, n=185	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
Пациенты с ЖДА	12 (38,7)	41 (22,2)	**0,048**	3,926	1,75 (1,04-2,93)
Пациенты без ЖДА	19 (61,3)	144 (77,8)			
Пациенты с ЛДЖ	7 (22,6)	36 (19,5)	0,688	0,162	1,16 (0,57-2,37)
Пациенты без ЛДЖ	24 (77,4)	149 (80,5)			

Таблица 6 – Сравнительный анализ уровней лабораторных маркеров атрофии СОЖ у пациентов в зависимости от наличия ЖДА, M±m

Показатели	Все пациенты, n=216	Пациенты с ЖДА, n=53 (1)	Пациенты без ЖДА, n=163 (2)	$p_{1,2}$
Гастрин-17 баз, пмоль/л	9,9±0,9	6,8±1,5	10,9±1,1	**p=0,028**
Пепсиноген I, мкг/л	83,2±1,4	32,5±3,4	115,6±18,3	**p<0,001**
Пепсиноген II, мкг/л	7,1±0,6	4,5±0,9	12,3±1,1	**p<0,001**
Пепсиноген I / пепсиноген II	9,5±0,5	7,9±0,8	10,0±0,6	**p=0,037**

В группе больных анемией атрофия СОЖ встречалась достоверно чаще (на 16,5 %, p=0,048), чем в группе больных без анемии. Анализ относительной частоты встречаемости атрофии СОЖ у пациентов с ЛДЖ также продемонстрировал преобладание атрофии на 3,1% у пациентов с дефицитом железа, однако, различия были не достоверны, данные представлены в таблице 5. Уровни лабораторных маркеров атрофии СОЖ у пациентов в

зависимости от наличия ЖДА представлены в таблице 6, в зависимости от наличия ЛДЖ достоверных различий в лабораторных показателях атрофии СОЖ не выявлено.

Таким образом, *H. pylori*-ассоциированный ХГ оказывает негативное влияние на риск развития ЖДС, в частности, повышает риск развития ЖДА (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,06 – 2,93; $\chi2$=5,009, p=0,026) и повышает риск развития ЛДЖ (ОР 2,15; 95% ДИ: 1,17 – 3,95; $\chi2$=6,606, p=0,011). Патогенетическим механизмом, объясняющим связь *H. pylori*-ассоциированного ХГ и ЖДС, могут служить полученные в настоящем исследовании данные о достоверном влиянии атрофии СОЖ на риск развития изучаемых ЖДС (ОР 1,47; 95% ДИ: 1,06 – 2,04; $\chi2$=4,16, p=0,042) и ЖДА в частности (ОР 1,75; 95% ДИ: 1,04 – 2,93; $\chi2$=3,926, p=0,048), а также более низкий средний уровень пепсиногена I (p<0,001) и пепсиногена II (p<0,001) у пациентов с ЖДА.

Влияние *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита на риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В одномоментное кросс-секционное исследование определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ГЭРБ из числа пациентов, соответствующим критериям исследования на 2 этапе, включены 1007 человек, медиана возраста составила 48,5±9,0 лет, из них 53,5% (539) женского пола. ГЭРБ идентифицирована у 101 (10,0 %), ПБ установлен у 8 (0,8%) из 1007 обследованных. *H. pylori*-ассоциированный ХГ диагностирован у 496 (49,2%) пациентов. В целом по выборке атрофия СОЖ (стадии гастрита I-IV по OLGA) выявлена у 363 (36,1%) человек.

В зависимости от хеликобактерного статуса обследованные разделены на две группы: у 496 (49,2%) человек выявлен *H. pylori*-ассоциированный ХГ, пациенты составили основную группу, у 511 человек инфекция *H. pylori* на момент обследования отсутствовала, пациенты составили группу сравнения, достоверных межгрупповых различий по полу и возрасту не выявлено.

Частота встречаемости различных форм ГЭРБ в основной группе и группе сравнения представлена в таблице 7. Наличие инфекции *H. pylori* оказывало достоверное влияние на риск развития ГЭРБ в целом и ПБ в частности. *H. pylori*-ассоциированный ХГ встречался на 10,7% достоверно чаще у больных без ГЭРБ, по сравнению с больными ГЭРБ ($\chi2$=4,18, p=0,041).

Распределение ХГ по стадиям в соответствии с системой OLGA в основной группе и группе сравнения представлено на рисунке 3. Атрофия СОЖ была вдвое чаще ассоциирована с инфекцией *H. pylori* - 251 (24,9%) против 112 (11,2%) пациентов без инфекции *H. pylori* (ОР 2,309; 95% ДИ: 1,918 – 2,779; $\chi2$=89,848, p <0,001).

Таблица 7 - Частота встречаемости различных форм ГЭРБ среди пациентов основной группы и группы сравнения, n (%)

Форма ГЭРБ	Все пациенты, n=1007	Пациенты с инфекцией *H. pylori*, n=496 (1)	Пациенты без инфекции *H. pylori*, n=511 (2)	$p_{1,2}$	χ^2	ОР (95% ДИ)
ГЭРБ	101 (10)	40 (8)	61 (11,9)	0,041	4,184	0,68 (0,46-0,99)
НЭРБ	49 (4,9)	21 (4,2)	28 (5,5)	0,359	0,844	0,77 (0,45-1,34)
РЭ LA A-D	44 (4,4)	19 (3,8)	25 (4,9)	0,411	0,679	0,78 (0,44-1,39)
ПБ	8 (0,8)	0 (0)	8 (1,6)	0,006	7,827	-

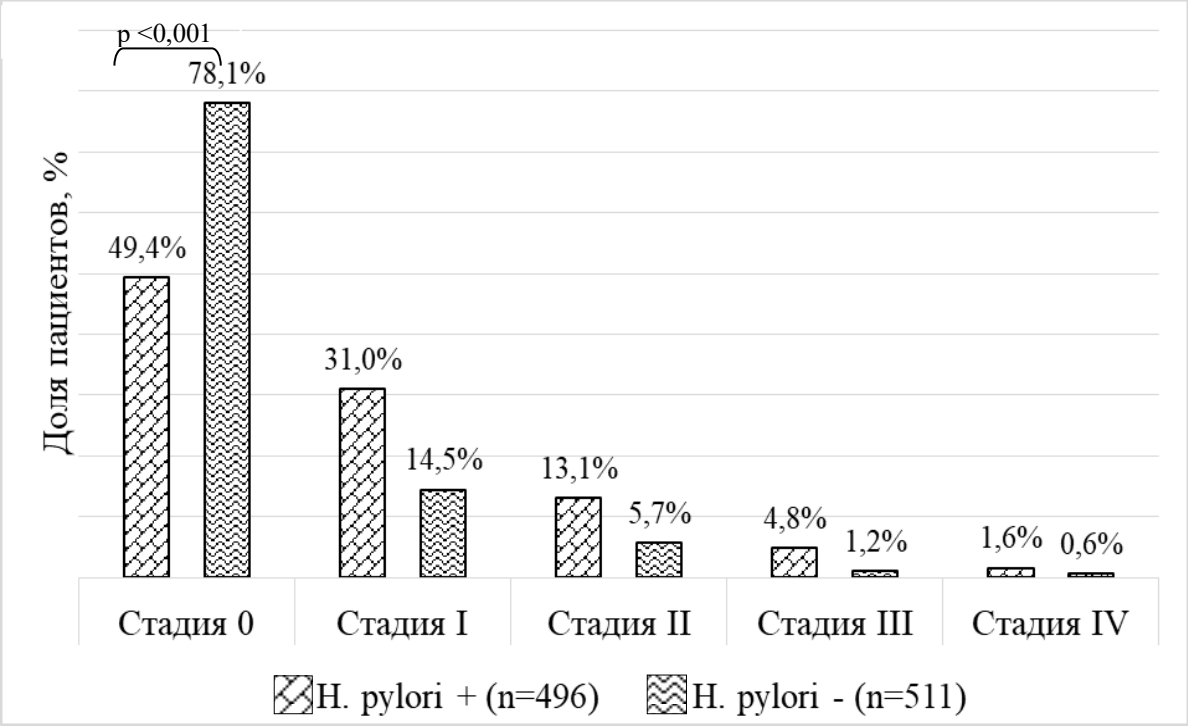

Рисунок 3 – Распределение гастрита по стадиям среди пациентов основной группы и группы сравнения, n=1007

Для определения патогенетического механизма протективного влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ГЭРБ определена относительная частота встречаемости атрофического гастрита (стадия I – IV по OLGA) у пациентов с ГЭРБ (таб. 8). Продемонстрировано достоверное увеличение доли атрофического гастрита у пациентов без ГЭРБ по сравнению с больными ГЭРБ на 11,5 % и снижение ОР развития ГЭРБ при выявлении у пациентов атрофии СОЖ (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,40 – 0,94; $\chi2$=5,171, p=0,023).

При отсутствии и атрофии СОЖ, и инфекции *H. pylori* риск развития ГЭРБ достоверно увеличивался (ОР1,68; 95%ДИ:1,16 – 2,44; $\chi2$=7,752, p=0,006).

Таблица 8 – Сравнительный анализ частоты встречаемости стадий ХГ по OLGA в зависимости от наличия ГЭРБ, n (%)

Стадия гастрита по OLGA	Пациенты с ГЭРБ (n=101)	Пациенты без ГЭРБ (n=906)	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
В т.ч., пациенты с положительным статусом инфекции *H.pylori*					
0	22 (21,8)	223 (24,6)	0,53	0,396	0,87 (0,55-1,36)
I	11 (10,9)	143 (15,8)	0,196	1,679	0,68 (0,37-1,24)
II	7 (6,9)	58 (6,4)	0,838	0,042	1,08 (0,52-2,23)
III	0 (0)	24 (2,7)	0,098	2,741	-
IV	0 (0)	8 (0,9)	0,344	0,899	-
В т.ч., пациенты с отрицательным статусом инфекции *H.pylori*					
0	53 (52,5)	346 (38,2)	0,006	7,752	1,68 (1,16-2,44)
I	5 (5,0)	69 (7,6)	0,331	0,948	0,66 (0,28-1,56)
II	3 (3,0)	26 (2,8)	0,955	0,003	1,03 (0,35-3,06)
III	0 (0)	6 (0,7)	0,413	0,673	-
IV	0 (0)	3 (0,3)	0,563	0,335	-
В т.ч., пациенты с атрофическим гастритом (стадия I-IV по OLGA)					
I-IV	26 (25,7)	337 (37,2)	0,023	5,171	0,62 (0,40-0,94)

Таким образом, *H. pylori*-ассоциированный ХГ оказывает достоверное влияние на снижение риска развития ГЭРБ (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,46 – 0,99; $\chi2$ = 4,184, p=0,041). Патогенетическим механизмом протективного действия является формирование атрофии СОЖ: при выявлении у пациентов стадии гастрита по OLGA I-IV продемонстрировано достоверное снижение относительного риска развития ГЭРБ (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,40 – 0,94; $\chi2$ = 5,171, p = 0,023).

Результаты рандомизированного контролируемого проспективного исследования эффективности и безопасности оптимизированной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

На основании общеклинического обследования пациентов, результатов инструментальных исследований, лабораторных и анамнестических данных, всем 63

пациентам, включенным в исследование на 3 этапе, установлен диагноз *H. pylori*-ассоциированный ХГ, структура сопутствующей патологии пациентов представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Сопутствующие заболевания и состояния у пациентов 3 этапа исследования, n (%)

Заболевание/ состояние	Все пациенты, n=63	Основная группа, n=32 (1)	Группа сравнения, n=31 (2)	$p_{1,2}$
Диспепсия	54 (85,7)	28 (87,5)	26 (83,9)	0,681
ГЭРБ	17 (27,0)	9 (28,1)	8 (25,8)	0,836
НАЖБП	6 (14,3)	4 (12,5)	2 (6,5)	0,414
ГБ	5 (7,9)	2 (6,3)	3 (9,7)	0,615
ЛДЖ	4 (6,4)	2 (6,3)	2 (6,5)	0,974
ЖКБ	2 (3,2)	1 (3,1)	1 (3,2)	0,982
БА	1 (1,6)	0	1 (3,2)	0,306
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0%, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.				

У 17 пациентов выявлена ГЭРБ, распределение по формам было следующим: у 11 пациентов выявлен РЭ А степени по Лос-Анджелесской классификации, у 1 пациента выявлен РЭ В степени по Лос-Анджелесской классификации. У 5 пациентов диагностирована НЭРБ, из них у 1 пациента с внепищеводными проявлениями.

По данным pH-импедансометрии нормацидность выявлена у 43 (68,3%) из 63 пациентов, гиперацидность – у 20 (31,7%) из 63 пациентов, гипацидности и анацидности не диагностировано ни у одного пациента, при анализе распределения по группам достоверных различий не выявлено, $\chi 2=0,207$, $p=0,649$.

Пациенты, включенные в исследование на 3 этапе, рандомизированы методом конвертов в две группы – основную, группу оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H.pylori,* и группу сравнения, пациенты которой получали стандартную тройную терапию с препаратами висмута. В основную группу вошли 32 больных в возрасте 41,0±7,8 лет, 18 мужчин и 14 женщин. Группу сравнения составил 31 больной в возрасте 39,0±6,3 лет, 18 мужчин и 13 женщин, группы сравнимы по полу и возрасту.

При сравнительном анализе лабораторных показателей, отражающих состояние

обмена железа у пациентов, достоверных различий между группами на момент включения в исследование на 3 этапе не обнаружено: средний уровень гемоглобина в основной группе составил 131,4 ± 3,8 г/л против 136,1 ± 2,3 г/л в группе сравнения, p=0,294; средний уровень железа сыворотки крови составил 13,4 ± 0,7 мкмоль/л против 14,1 ± 0,8 мкмоль/л, p=0,512; средний уровень ферритина сыворотки крови составил 29,6 ± 4,3 нг/мл против 31,2 ±2,5 нг/мл, p=0,748.

Частота встречаемости и выраженность в баллах по шкале GIS жалоб в группах пациентов до начала терапии достоверно не отличались. В основной группе пациентов общий балл по шкале GIS составил 8,5 ± 4,9 балла, в группе сравнения – 7,0 ± 1,8 баллов, различия не достоверны (p=0,775).

На фоне терапии в основной группе НЯ отмечали 12 (37,5%) пациентов, в группе сравнения – 23 (74,2%) пациента, $\chi 2$=8,586, p=0,004. Использование оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* снижало риск развития НЯ вдвое - ОР 0,505; 95% ДИ: 0,309 – 0,828.

Сравнительный анализ частоты встречаемости различных НЯ и выраженности НЯ терапии в баллах по ВАШ в группах пациентов представлен в таблице 10 и на рисунке 4.

Таблица 10 – Частота нежелательных явлений эрадикационной терапии, n (%)

НЯ	Все пациенты, n=63	Основная группа, n=32 (1)	Группа сравнения, n=31 (2)	$p_{1,2}$	ОР (95% ДИ)
Тошнота	25 (39,7)	7 (21,9)	18 (58,1)	**0,004**	0,38 (0,18-0,78)
Диарея	12 (19,1)	3 (9,4)	10 (32,3)	**0,025**	0,29 (0,09-0,96)
Метеоризм	10 (15,9)	2 (6,3)	9 (29,0)	**0,018**	0,22 (0,05-0,92)
Горечь во рту	9 (14,3)	4 (12,5)	5 (16,1)	0,681	0,78 (0,23-2,62)
Урчание в животе	3 (4,8)	1 (3,1)	2 (16,1)	0,536	0,48 (0,05-5,08)
Жжение языка	2 (3,2)	0 (0)	2 (6,5)	0,145	-
Изжога	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,2)	0,306	-
Боль в животе	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,2)	0,306	-

При рассмотрении факторов со стороны пациента, оказывающих влияние на переносимость ЭТ инфекции *H. pylori*, проанализированы: пол, возраст, наличие

сопутствующих заболеваний, избыточной массы тела и ожирения. Достоверно повышали риск развития НЯ избыточная масса тела и ожирение у пациентов независимо от получаемой схемы лечения (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,13 – 2,46; $\chi 2 = 4,764$, p = 0,003).

Эрадикация инфекции *H. pylori*, оцениваемая по результатам 13С-УДТ на Визите 4, в основной группе пациентов достигнута у 31 человека (96,9%), а в группе сравнения – у 24 (77,4%) пациентов, $\chi 2 = 5,376$, p=0,021, ОР 1,25; 95% ДИ: 1,024 – 1,528.

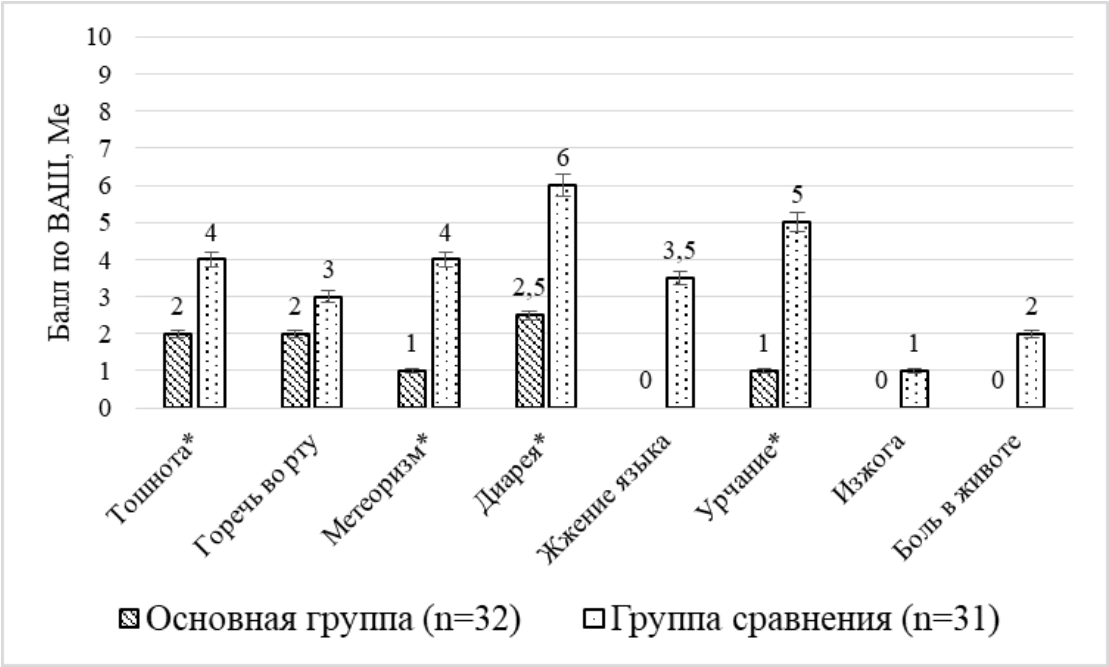

Рисунок 4 – Выраженность НЯ в баллах по ВАШ в группах пациентов

(* - p<0,05, различия достоверны)

При сопоставлении уровня комплаентности между группами пациентов, выявлено, что достоверно большее количество больных с оптимальной приверженностью к терапии получали оптимизированную схему ЭТ инфекции *H. pylori* – 31 (96,9%) пациент основной группы против 21 (67,7%) пациента группы сравнения (ОР 1,43; 95% ДИ: 1,113–1,838; $\chi 2 = 9,273$, p=0,003). Анализ влияния НЯ ЭТ на комплаентность пациентов обнаружил, что все больные 3 этапа исследования с удовлетворительной приверженностью к терапии (11 человек) имели НЯ, то есть плохая переносимость ЭТ оказывала достоверное влияние на комплаентность пациентов ($\chi 2=10,662$, p=0,002). Рассматривая факторы со стороны пациента, потенциально оказывающие влияние на эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* проанализированы: возраст, наличие избыточной массы тела и ожирения, количество сопутствующих заболеваний, комплаентность и состояние кислотообразования в желудке. Достоверное положительное влияние оказывали приверженность к терапии (ОР 2,697; 95% ДИ: 1,233–5,900; $\chi 2=31,192$, p<0,001) и достоверное отрицательное - гиперацидность (ОР 1,362; 95% ДИ: 1,015–1,828; $\chi 2=7,912$, p = 0,005).

Оценка клинической динамики на фоне лечения посредством оптимизированной и стандартной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* выявила: полное исчезновение симптомов по шкале GIS встречалось в основной группе на 24,6% чаще, чем в группе сравнения ($\chi 2$ = 5,028, p=0,025) (Таблица 11).

Использование оптимизированной схемы лечения инфекции *H. pylori* существенно повышало риск полного исчезновения симптомов по шкале GIS после ЭТ - ОР 2,906; 95% ДИ: 1,050 – 8,044.

Таблица 11 – Динамика жалоб пациентов на фоне терапии,
сравнение между группами, n (%)

Субъективный симптом	Основная группа, n=32		Группа сравнения, n=31		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{2,4}$
Боль в эпигастрии	26 (81,3)	2 (6,3)	22 (71,0)	6 (19,4)	<0,001	0,001	0,119
Вздутие живота	22 (68,8)	7 (21,9)	19 (61,3)	12 (38,7)	<0,001	0,076	0,146
Чувство раннего насыщения	20 (62,5)	5 (15,6)	17 (54,8)	5 (16,1)	<0,001	0,002	0,957
Спастические боли в животе	18 (56,3)	0 (0)	15 (48,4)	5 (16,1)	<0,001	0,007	0,018
Изжога	16 (50,0)	6 (18,8)	14 (45,2)	8 (25,8)	0,009	0,112	0,501
Тошнота	13 (40,6)	2 (6,3)	8 (25,8)	12 (38,7)	0,002	0,278	0,002
Отсутствие аппетита	10 (31,9)	2 (6,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	0,011	1,0	0,574
Некардиальная боль в груди	9 (28,1)	0 (0)	2 (6,5)	1 (3,2)	0,002	0,554	0,306
Отрыжка	8 (25,0)	2 (6,3)	8 (25,8)	6 (19,4)	0,039	0,544	0,119
Чувство слабости	7 (21,9)	2 (6,3)	8 (25,8)	4 (12,9)	0,073	0,199	0,369
Рвота	2 (6,3)	0 (0)	0 (0)	1(3,2)	0,151	0,314	0,306
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0%, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.							

Для определения влияния эрадикации инфекции *H. pylori* на течение ГЭРБ и риск возникновения симптомов рефлюкса проанализирована клиническая динамика на основании опросника GIS до и после лечения. В нашем исследовании клинического ухудшения

симптомов рефлюкса после ЭТ инфекции *H. pylori* не было выявлено ни у одного пациента с ГЭРБ. Достоверное снижение выраженности симптомов «изжога», «отрыжка» и «некардиальная боль в груди», оцениваемых в баллах по шкале GIS, было достигнуто в основной группе пациентов, p=0,009, p=0,039 и p=0,002, соответственно. В группе сравнения также присутствовала тенденция к снижению выраженности симптомов рефлюкса, однако различия были не достоверны.

Для определения влияния эрадикации инфекции *H. pylori* на состояние обмена железа проведен сравнительный анализ лабораторных показателей до и после проведения ЭТ, таблица 12.

Таблица 12 - Динамика лабораторных показателей на фоне терапии, сравнение между группами, M±m

Показатель	Основная группа, n=32		Группа сравнения, n=31		Достоверность различий		
	До лечения, (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{2,4}$
Гемоглобин, г/л	131,4±3,8	139,6±2,1	136,1±2,3	131,9±1,8	0,063	0,052	0,409
MCV, фл	88,7±1,9	89,5±2,4	84,5±3,1	92,6±1,5	0,794	**0,022**	0,778
MCH, пг	31,0±0,9	32,9±0,3	30,4±1,1	32,1±0,8	**0,049**	0,216	0,353
Железо, мкмоль/л	13,4±0,7	16,4±0,8	14,1±0,8	16,9±1,1	**0,006**	**0,044**	0,714
Ферритин, нг/мл	29,6±4,3	32,4±1,3	31,2±2,5	33,9±1,6	0,535	0,367	0,471

Таким образом, использование оптимизированной схемы с включением постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* позволило достоверно повысить эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* на 19,5% (p=0,021), достичь положительной клинической динамики после успешного лечения инфекции *H. pylori* на 24,6% (p=0,025). В группе пациентов, получающих оптимизированную схему ЭТ инфекции *H. pylori* частота НЯ была достоверно ниже на 36,7% (p=0,004), оптимальная комплаентность встречалась чаще на 29,2% (p=0,003).

Клинического ухудшения течения ГЭРБ после ЭТ инфекции *H. pylori* не было выявлено ни у одного пациента. Продемонстрировано достоверное положительное влияние эрадикации инфекции *H.pylori* на уровень железа сыворотки крови как у пациентов основной группы, получающих оптимизированную схему ЭТ (p=0,006), так и у пациентов группы сравнения, получающих стандартную тройную терапию с препаратами висмута (p=0,044).

Повышение эффективности ЭТ в основной группе пациентов может быть объяснено как видоспецифическим для *Lactobacillus* воздействием молочной кислоты на активность уреазы, так и штаммспецифической способностью *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* образовывать с *H. pylori* коагрегаты и тем самым нарушать колонизацию СОЖ данной бактерией. Оптимизированная схема ЭТ инфекции *H. pylori* оказывала достоверное влияние на снижение риска развития диареи, метеоризма и тошноты. Эффективное снижение частоты и выраженности НЯ, связанных с применением двух антибактериальных препаратов, может быть обусловлено регуляторным эффектом *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* на микробиом желудочно-кишечного тракта пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Уральском федеральном округе составляет 46,9%. Положительный хеликобактерный статус не зависит от пола пациента и достоверно чаще обнаруживается у лиц старше 41 года.

2. Сопутствующие заболевания обнаружены у 67,4% пациентов с *Helicobacter pylori* – ассоциированным хроническим гастритом, что на 9,6% чаще, чем у больных с отрицательным хеликобактерным статусом ($p<0,001$).

3. Риск развития железодефицитной анемии при наличии *Helicobacter pylori* – ассоциированного хронического гастрита повышается в 1,8 раза ($p=0,026$), латентного дефицита железа в 2,2 раза ($p=0,011$). Формирование атрофии слизистой оболочки желудка, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, оказывает достоверное негативное влияние на риск развития железодефицитных состояний ($p=0,042$). Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* оказывает достоверное положительное влияние на уровень железа сыворотки ($p=0,006$).

4. Наличие *Helicobacter pylori* – ассоциированного хронического гастрита достоверно снижает риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ($p=0,041$), в особенности при формировании атрофии слизистой оболочки желудка ($p=0,023$), однако лечение инфекции *Helicobacter pylori* посредством оптимизированной схемы эрадикационной терапии не приводит к обострению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или возникновению симптомов рефлюкса ($p=0,009$).

5. Оптимизация эрадикационной терапии посредством включения постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* на 19,5% ($p=0,021$), снижает частоту нежелательных явлений терапии на 36,7% ($p=0,004$) и оказывает достоверное положительное влияние на приверженность пациентов к лечению ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу-терапевту амбулаторно-поликлинического звена рекомендуется назначать обследование на инфекцию *Helicobacter pylori* всем пациентам старше 20 лет, в том числе с синдромом диспепсии.

2. При выявлении у пациента инфекции *Helicobacter pylori* рекомендуется проводить оптимизированную эрадикационную терапию: рабепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день, *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* 1 капсула 2 раза в день в течение 14 дней с дальнейшим продолжением приема *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* на 28 дней.

3. Больные *Helicobacter pylori* – ассоциированным хроническим гастритом с избыточной массой тела или ожирением относятся к группе повышенного риска неэффективности лечения инфекции *Helicobacter pylori*, в связи с чем могут быть выделены как категория лиц с обязательным добавлением постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* к эрадикационной терапии.

4. Несмотря на снижение риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при естественном течении *Helicobacter pylori* – ассоциированного хронического гастрита, данной категории пациентов необходимо проводить эрадикационную терапию. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* предложенной оптимизированной схемой не приводит к обострению или формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

5. Всем пациентам с риском железодефицитных состояний, латентным дефицитом железа и железодефицитной анемией показано эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки желудка и определением статуса инфекции *Helicobacter pylori.* При выявлении положительного хеликобактерного статуса необходимо проведение эрадикационной терапии до развития атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori.*

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хлынова, Р. И. Функциональные методы диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (литературный обзор) / Р. И. Хлынова, О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов // Вестник УГМУ. – 2018. – № 2. – С. 5-9.

2. Пилотное исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой / Р. И. Хлынова, О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов, Т. А. Гитман. – DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-651-657 // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т.15, №5. – С. 651-657.

3. Значение pH-импедансометрии в диагностике НЭРБ / Р. И. Хлынова, И. Б. Хлынов, О. В. Морозова, О. М. Хромцова // Актуальные вопросы современной медицинской

науки и здравоохранения: Материалы III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, III Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование». – 2018. – С. 244-249.

4. Микроскопический эзофагит: актуальность и критерии диагностики / Р. И. Хлынова, О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов [и др.]. – DOI 10.25694/URMJ.2019.11.13 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №11 (179). – С. 128-135.

5. Роль *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых в реальной клинической практике / И. Б. Хлынов, Р. И. Хлынова, Е. И. Воронова [и др.]. – DOI: 10.26295/OS.2020.45.81.004 // Лечащий врач. – 2020. – №2. – С. 19-22.

6. Инфицированность *Helicobacter pylori* снижает риск развития гастроэзофагорефлюксной болезни / Р. И. Хлынова, О. М. Хромцова, Р. Б. Бердников, И. Б. Хлынов. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-96-101 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №9 (193). – С. 96-101.

7. Исследование распространенности факторов риска хеликобактерной инфекции / Д. Г. Трифанова, Н. А. Гертан, Р. Б. Бердников [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий. – 2021. – С. 1633-1636.

8. Хлынова, Р.И Клинико-лабораторные особенности железодефицитных состояний у амбулаторных пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* / Р. И. Хлынова, И. Б. Хлынов, О. М. Хромцова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Сборник статей Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научное общество молодых ученых и студентов. – 2023. – С. 341-346.

9. Результаты исследования распространенности *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний в Уральском федеральном округе / Р. И. Хлынова, О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов [и др.]. – DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22 // Уральский медицинский журнал. – 2023. – №5 (22). – С. 14-22.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
https://GastroScan.ru/literature/

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

H. pylori - Helicobacter pylori
ХГ - хронический гастрит
ЭТ - эрадикационная терапия
ЖДС - железодефицитные состояния
ЖДА - железодефицитная анемия
ЛДЖ - латентный дефицит железа
СОЖ - слизистая оболочка желудка
ИПП - ингибиторы протонной помпы
НЯ - нежелательные явления
УДТ - уреазный дыхательный тест
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ИМТ - индекс массы тела
OLGA - Operative Link for Gastritis Assessment
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
ИФА - иммуноферментный анализ
ВАШ - визуально-аналоговая шкала
ОР - относительный риск
ОШ - отношение шансов
ДИ - доверительный интервал
ЭКГ - электрокардиография
КТ ОГК - компьютерная томография органов грудной клетки
УЗИ ОБП - ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ПБ - пищевод Барретта
ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
НЭРБ - неэрозивная ГЭРБ
ХЗ - хронический запор
БА - бронхиальная астма
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
НАЖБП - неалкагольная жировая болезнь печени
СД - сахарный диабет
СРК - синдром раздраженного кишечника
ГБ - гипертоническая болезнь
ЖКБ - желчнокаменная болезнь
РЭ - рефлюкс эзофагит

Хлынова Регина Игоревна

Коморбидность и оптимизация лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в практике врача-терапевта

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 20.12.2023 г.

Подписано в печать ___.___.2023 г. Формат 60x84 1/16.
Усл. печ. л. 1 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № _____
Отпечатано в типографии _____