Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

ХЛЫНОВА
Регина Игоревна

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

3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
ХРОМЦОВА Оксана Михайловна

Екатеринбург – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Подтверждение роли бактерии *Helicobacter pylori (H. pylori)* в этиологии и патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта значимо повлияло на подходы к диагностике и лечению гастрита, рака желудка и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, результатом чего стало снижение распространенности вышеописанных заболеваний в странах Европы, США и Австралии [15]. Доказано, что *H. pylori* обладает самым выраженным онкогенным потенциалом среди известных биологических канцерогенов человека, а эрадикационная терапия (ЭТ) снижает риск развития рака желудка [39]. По прошествии десятков лет с момента открытия инфекции *H. pylori* постоянно расширяется перечень клинических ситуаций, требующих от интерниста назначения лечения данной инфекции коморбидному пациенту.

Распространенность обсуждаемой инфекции в мире широка – в экономически развитых странах положительный хеликобактерный статус имеют 15-35% жителей, а в странах с низким социально-экономическим статусом – до 80% [66]. Ивашкин В. Т. отмечает, что распространенность *H. pylori* среди населения в большинстве округов России не оценена [13]. По международным данным инфицирование жителей России *H. pylori* достигает 78,5% популяции [81,158], согласно отечественным исследованиям варьирует в зависимости от региона: по результатам диспансеризации населения города Москвы в 2013 году обнаружено, что инфекция *H. pylori* встречается у 90%; при проведении исследования среди пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге распространенность инфекции *H. pylori* составила 50%; серопозитивный хеликобактерный статус среди населения Сибири и Дальнего Востока обнаружен у 70-92% обследованных [9,21,22,152].

В настоящее время накопились данные о влиянии инфекции *H. pylori* на патологию внутренних органов. Обнаружено, что положительный хеликобактерный статус ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда, сахарного диабета (СД) 2 типа, рака поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, болезни Альцгеймера, псориаза [39,40,74,113,144]. Другим активно исследуемым направлением является разработка гипотезы о протективной роли *H. pylori* в отношении атопических заболеваний [106]. Также сохраняется категория заболеваний, в отношении влияния инфекции *H. pylori* на которые накопились противоречивые данные: железодефицитная анемия (ЖДА), латентный дефицит железа (ЛДЖ) [48,49,50,62,89,98,108,127,157] и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [2,37,47,61,65,88,92,93,95,97,133,135,156,169]. Примерно в 15% случаев ЖДА терапия препаратами железа не эффективна, феномен рефрактерности ряд исследователей связывают с наличием инфекции *H. pylori* у данной категории пациентов [62,108,127]. Высокий интерес к изучению ГЭРБ связан с её широкой распространенностью, склонностью заболевания к прогрессированию и развитию множества осложнений, в том числе злокачественной трансформации [122,134,173].

Основой лечения инфекции *H. pylori* является ЭТ, направленная на элиминацию всех форм возбудителя в слизистой оболочке желудка (СОЖ), обязательным компонентом которой являются антибиотики в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Базовым классом препаратов для лечения ГЭРБ также являются ИПП, назначение которых в виде монотерапии в случае наличия у пациента хеликобактерной инфекции может привести к прогрессированию *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита (ХГ) за счет экспансии возбудителя на тело желудка и формированию атрофии СОЖ [117]; более того, терапия ИПП снижает концентрацию витамина С в желудочном соке, снижает биодоступность принимаемого витамина С и приводит к снижению всасывания негемового железа [119], что делает лечение пациентов с коморбидностью *H. pylori*-ассоциированного ХГ и железодефицитных состояний (ЖДС), *H. pylori*-ассоциированного ХГ и ГЭРБ сложной практической задачей.

Согласно актуальному международному соглашению, глобальной целью лечения инфекции *H. pylori* является эффективность ЭТ более чем у 90%

пациентов [117], однако, по современным данным эффективность ЭТ *H. pylori* в России составляет 59-79% [5]. 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 [19].

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, 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.

Апробация результатов

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 Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 – в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Внедрение результатов исследования

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).

Личный вклад автора в проведение исследования

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. *Helicobacter pylori*: микробиологическая характеристика и эпидемиология

H. pylori – грамотрицательная, неспорообразующая микроаэрофильная бактерия длиной от 2 до 4 мкм и шириной от 0,5 до 1 мкм (рисунок 1). Характерная особенность строения данного микроорганизма его S-образная или спиралевидная форма с 2–6 жгутиками на одном из полюсов. Бактерия колонизирует антральный отдел и тело желудка, продвигаясь через слой пристеночной слизи к поверхности эпителия – в зону с менее агрессивной кислотностью в пределах 4,5–6,5 единиц pH. При изменении условий окружающей среды или под воздействием антибактериальных препаратов микроорганизм способен трансформироваться в кокковую форму, что повышает его устойчивость [125].

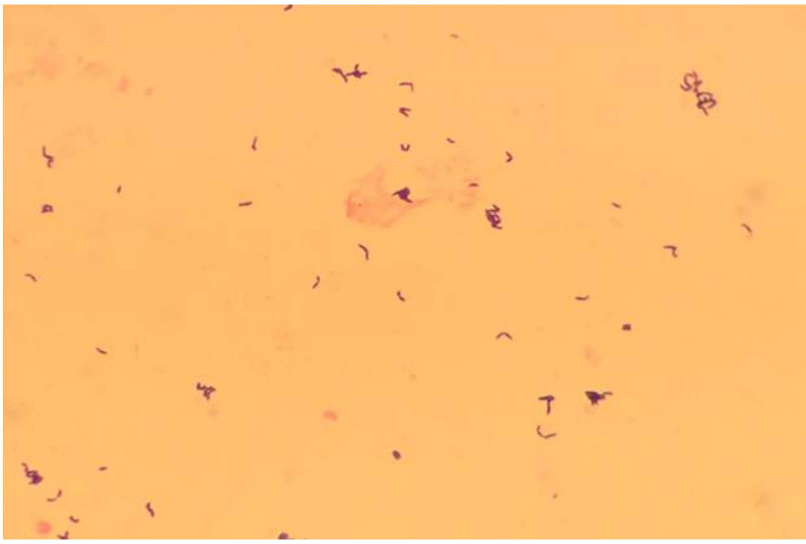

Рисунок 1 – Колония извитых палочек *H. pylori*, окрашены по методу Грама, увеличение х 400 (из личного архива автора)

Бактерия *H. pylori* обладает широким спектром факторов вирулентности и патогенности: белки OipA, BabA, SabA, IceA, цитотоксины CagA и VacA, ферменты уреаза и аргиназа, пептидогликан-эндопептидазы Csd1-3 и гликозилтрансфераза WecA [42]. Выживание *H. pylori* в кислой среде желудка, во-первых, обеспечивает фермент уреаза, необходимый для локального поддержания pH за счет гидролиза мочевины до диоксида углерода и аммиака, который нейтрализует ионы водорода соляной кислоты [15,36]. Вторым механизмом выживания, препятствующим механической эллиминации возбудителя с поверхности СОЖ, является адгезия к клеткам желудочного эпителия, достигаемая посредством продвижения микроорганизма сквозь слой слизи при помощи жгутиков и спиральной формы, обеспечиваемой пептидогликан-эндопептидазами [132]. Во время своего движения *H. pylori* выделяет микровезикулы, содержащие множество белковых молекул, в частности OipA, BabA и SabA, которые связываются со специфическими рецепторами на поверхности эпителиоцита человека [44]. Третьей особенностью бактерии *H. pylori* является способность уходить от иммунного ответа хозяина за счет угнетения Т-клеточного звена иммунитета, значимую роль в которой играют модификация поверхностных липополисахаридов, синтез фермента аргиназы и вакуолизирующего цитотоксина VacA [15,96]. Недосягаемость бактерии для компонентов гуморального иммунитета хозяина объясняется расположением в слое пристеночной слизи и отсутствием секреции IgG в просвет желудка [36].

Сочетание способности бактерии сохраняться в течение десятилетий в сильнокислой среде желудка и неспособности хозяина устранить инфекцию является результатом адаптационных механизмов, сформировавшихся за длительный период сосуществования *H. pylori* с людьми, подтверждением чему являются данные генетических исследований человеческого биоматериала возрастом около 58 000 лет [34].

Патогенный потенциал *H. pylori* реализуется в результате цитотоксического влияния высоко иммуногенных белков, в том числе CagA и VacA, синтезируемых большинством штаммов бактерий. Островок патогенности Cag (от англ. «cytotoxin associated gene»), располагающийся в геноме бактерии *H. pylori*, кодирует систему секреции типа IV, которая опосредует инъекцию эффекторного белка CagA в клетки-мишени хозяина, которыми могут быть как эпителиальные клетки СОЖ, так и В-лимфоидные клетки [171]. В цитоплазме эпителиоцита белок активирует транскрипцию провоспалительных генов с инициацией хемотаксиса нейтрофилов, повреждением клеток активными формами кислорода, увеличением проницаемости эпителиального барьера для бактерии и последующей пролиферацией клеток хозяина [163]. Вакуолизирующий цитотоксин VacA проникает в клетки СОЖ путем эндоцитоза, образует анионный канал во внутренней мембране митохондрий, после чего из клетки выходят мочевина и анионы. Результатом является нарушение межклеточного взаимодействия, снижение эндосомальной и лизосомальной активности, что в последующем негативно влияет на клеточную регенерацию и приводит к атрофии СОЖ [42].

По современным данным инфекция *H. pylori* присутствует у каждого второго жителя Земли [158]. Зарубежные авторы описывают положительный статус хеликобактерной инфекции в экономически развитых странах у 15–35%, в странах с низким социально-экономическим уровнем до 80 %, в России – у 78,5% населения [66]. В отечественной литературе присутствуют данные для ограниченного числа городов, в частности, по результатам диспансеризации населения города Москвы в 2013 году обнаружено, что инфекция *H. pylori* встречается у 90% [9], при проведении исследования среди пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге распространенность инфекции *H. pylori* составила 50% [21].

Бактерия передается от человека к человеку орально-оральным, фекально-оральным, а также ятрогенным путями. Описаны случаи контаминации водных ресурсов [47], высказываются предположения о значении животных резервуаров инфекции, реализующих значимый вклад в инфицирование детей в пастушьих семьях [91]. Заражение *H. pylori* в странах с высоким уровнем экономического развития происходит преимущественно в детском возрасте, в то время как в развивающихся странах пик заражения может продолжаться и до подросткового возраста [41,118]. Считалось, что для реализации орально-орального пути передачи бактерия должна оказаться в полости рта при гастроэзофагеальном рефлюксе, отрыжке, регургитации, рвоте [130], однако в настоящее время описаны случаи присутствия *H. pylori* в оральном микробиоме как у лиц с отрицательным хеликобактерным статусом, так и у пациентов после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции [110]. Особое значение имеет внутрисемейная передача бактерии: вероятность инфицирования детей возрастает с числом родителей, старших братьев и сестер с положительным хеликобактерным статусом, более того в семьях, отличающихся воспитанием детей в основном матерями, штаммы *H. pylori,* выделяемые от детей совпадают с материнскими, а не штаммами отцов или других членов семьи [66]. Пол значимо не влияет на частоту выявления инфекции *H. pylori*, заражение во взрослой популяции происходит значительно реже и зависит от соблюдения санитарно-гигиенических норм, уровня жизни, образования и годового дохода на душу населения [72]. При высоких значениях указанных факторов частота первичного инфицирования достигает от 0,3% до 0,7%, а при низких – 14% [118].

Таким образом, *H. pylori* является грамотрицательной неспорообразующей микроаэрофильной спиралевидной бактерией, колонизирующей слизистую оболочку антрального отдела и тела желудка, обладающей большим количеством факторов вирулентности и патогенности. Несовершенный иммунный ответ организма человека приводит к пожизненной персистенции микроорганизма с развитием различных клинических форм и исходов, что приобретает особое значение в свете широкой распространенности хеликобактерной инфекции. Распространенность инфекции *H. pylori* в различных странах составляет от 15% до 80%, однако, хеликобактерный статус населения в большинстве регионов России в настоящее время не оценен. Основными факторами риска инфицирования *H. pylori* являются низкие санитарные условия, перенаселенность и тесный бытовой контакт детей со старшими членами семьи, имеющими положительный хеликобактерный статус.

1.2. Патогенетические механизмы развития, особенности клинических проявлений, течения и прогноза *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита

Последовательность структурных изменений в СОЖ, развивающихся при ее колонизации *H. pylori* изучалась с момента открытия роли инфекции в патологии внутренних органов. Попадая в организм человека через ротовую полость, бактерия *H. pylori* колонизирует СОЖ, чаще всего в антральном отделе, и вызывает воспаление, стимулирующее G-клетки к увеличению секреции гастрина, в результате чего повышается аденилатциклазная активность париетальных клеток дна желудка и выработка соляной кислоты [87]. Кислотная нагрузка повреждает слизистую оболочку нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта, способствуя развитию желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке, в связи с чем *H. pylori* может колонизировать и двенадцатиперстную кишку. При распространении на тело желудка или его первичном поражении развивается пангастрит или гастрит с преобладанием поражения тела желудка, длительная персистенция инфекции в данном отделе желудка приводит к атрофии и гипохлоргидрии [54].

Колумбийский патологоанатом Пелайо Корреа в 1992 году сформулировал концепцию «каскада», согласно которой *H. pylori*-ассоциированный ХГ прогрессирует с частотой 1–3% ежегодно до возникновения атрофических изменений, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия СОЖ – предракового состояния, переходящего у 1–2% ежегодно в аденокарциному кишечного типа. Ученый отмечает факторы, ускоряющие канцерогенез: потребление в пищу чрезмерного количества поваренной соли и продуктов, содержащих нитрозоиндолы, недостаток в диете аскорбиновой кислоты и ƀ-каротина [55].

Позднее вклад хелибактериоза в канцерогенез был признан на общемировом уровне: в 1994 году *H. pylori* классифицирован как канцероген типа I, и в настоящее время считается наиболее распространенным этиологическим агентом рака желудка, на долю которого приходится 5,5% глобального онкологического бремени. Доказано, что риск развития рака желудка кишечного типа повышается в 4–6 раз у пациентов с положительным хеликобактерным статусом [80].

По мнению Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты, характер колонизации обсуждаемыми бактериями и связанного с ней гастрита зависит от уровня продукции кислоты. При исходной гипер- или нормацидности бактериальная колонизация и гастрит преимущественно локализуются в антральном отделе желудка, а при гипоацидности – в теле желудка, приводя к пангастриту с преобладанием поражения тела желудка. Эта картина связана исключительно с уровнем выделения кислоты, независимо от основной причины, такой как атрофия желез, ваготомия или глубокая кислотосупрессивная терапия [116]. В последнем случае конверсия антрального гастрита в пангастрит с преобладанием поражения тела желудка происходит в течение нескольких дней или недель после начала терапии [103] и сохраняется на протяжении всего периода лечения кислотосупрессивными препаратами [51].

Гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, в настоящее время признан инфекционным заболеванием [111]. Согласно современным представлениям, последствием инфицирования бактерией в 100% случаев является *H. pylori*-ассоциированный ХГ [114].

Хронический гастрит – это самостоятельная нозологическая форма, в основе которой лежит специфический морфологический субстрат, характеризующийся крупноклеточной воспалительной инфильтрацией и структурной перестройкой СОЖ с развитием в ней дисрегенераторных, дис- и атрофических процессов и в конечном счете приводящий к функциональной недостаточности желудка [15].

Исходя из определения ясно, что диагностировать ХГ возможно только после гистологического исследования биоптатов СОЖ. Более того продемонстрировано, что в 80% случаев ХГ не сопровождается клинической симптоматикой [114]. По предположению Маева И. В. (2016 г.) хроническим гастритом страдает 50–80% взрослого населения, около 85% из которых – *H. pylori*-ассоциированным ХГ.

С современной точки зрения в случае клинической манифестации *H. pylori*-ассоциированного ХГ грамотно использовать термин «диспепсия, связанная с инфекцией *H. pylori*», причем однозначно сказать о связи симптомов с инфекционным заболеванием можно лишь в том случае, если ЭТ приведет к длительному исчезновению симптомов [111].

Перечень симптомов, позволяющий клинически диагностировать у пациента диспепсию, определен Римскими критериями IV пересмотра и включает в себя:

боль и чувство жжения в эпигастрии (эпигастральный болевой синдром), чувство переполнения в подложечной области и раннее насыщение (постпрандиальный дистресс синдром) [63].

В метаанализе 15 рандомизированных клинических исследований, включавшем 2903 пациента и оценивающем клинический эффект эрадикации *H. pylori* в отношении симптомов диспепсии, число больных, которых необходимо лечить для купирования симптомов диспепсии у одного пациента (NNT – number needed to treat) составило 15, а в основных группах терапии по сравнению с плацебо наблюдалось снижение относительного риска на 9% [68]. Вышеописанные данные могут говорить о том, что ЭТ в большей степени останавливает прогрессирование ХГ и снижает риск развития рака желудка, нежели повышает качество жизни пациентов с клинически манифестными формами.

Таким образом, *H. pylori*-ассоциированный ХГ является инфекционным заболеванием, которое не всегда проявляет себя симптоматически, но служит причиной для большого числа заболеваний гастродуоденальной зоны. Хорошо изученным является механизм хронического воспаления эпителия желудка в результате длительного персистирования бактерии, особенности изменения pH, местного иммунного ответа и цитотоксического действия бактерии, развивающийся у всех людей, инфицированных *H. pylori*. В ответ на длительную колонизацию бактерией со стороны организма человека возникают следующие эффекты: крупноклеточная воспалительная инфильтрация СОЖ, дистрофические и в последующем атрофические изменения в эпителиоцитах и железистом аппарате желудка, изменение кислотно-пептической активности, образование язвенных дефектов СОЖ и двенадцатиперстной кишки, развитие метаплазии и дисплазии желудочного эпителия, моторно-эвакуаторные нарушения. Развитие заболеваний гастродуоденальной зоны, согласно современным представлениям, происходит в следующей последовательности: антральный гастрит прогрессирует до дуоденальной язвы или переходит в бессимптомную инфекцию; пангастрит является причиной MALT-лимфомы или переходит в бессимптомную инфекцию; атрофический гастрит тела желудка, приводит к язве желудка или кишечной метаплазии, являющейся предраковым состоянием.

1.3. Патогенетическая роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии коморбидной патологии

В настоящее время подтверждена этиопатогенетическая роль инфекции *H. pylori* в формировании следующих заболеваний: ХГ и дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии, гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и аденокарциномы желудка [121]. В ряде работ активно изучается опосредованная роль инфекции *H. pylori* в различных внегастральных заболеваниях: сердечно-сосудистой, эндокринной, кроветворной, дыхательной и пищеварительной систем.

В крупном корейском исследовании, ретроспективно включавшем данные 58 981 пациента, продемонстрированы достоверные корреляции между положительным хеликобактерным статусом, оцениваемом на основании титра антител IgG к *H. pylori*, и повышенным уровнем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В, а также более низкими значениями холестерина липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1 сыворотки крови [136]. Позднее Yang S. et al. на животной модели показали проатерогенное влияние хеликобактериоза на состояние сосудистой стенки: инфицирование *H. pylori* провоцировало формирование пенистых клеток из макрофагов, рост и нестабильность атеросклеротических бляшек [71]. Обнаружено, что инфицирование *H. pylori* ассоциировано с повышенным риском развития инфаркта миокарда у лиц молодого возраста (отношение шансов (ОШ): 1,93, 95% диверительный интервал (ДИ): 1,41–2,66) и у пожилых пациентов (ОШ: 2,02, 95% ДИ: 1,60–2,54) [113]. В азиатском эпидемиологическом исследовании хеликобактерная инфекция достоверно повышала риск развития артериальной гипертензии на 23%, что авторы связывали с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов у данной категории пациентов [90].

В метаанализе 41 обсервационного исследования у пациентов с СД 2 типа достоверно чаще встречался положительный хеликобактерный статус (ОШ 1,76, 95% ДИ: 1,40–2,21), связанный, согласно предположению авторов, с нарушением клеточного и гуморального иммунитета, гастропарезом и секреторными нарушениями у данной категории больных [39]. В исследовании Wang F. et al. инфекция *H. pylori* ассоциирована с повышенным риском развития СД 1 типа (ОШ 1,99, 95% ДИ: 1,52–2,60), СД 2 типа (ОШ 2,15, 95% ДИ: 1,81–2,55) и диабетической нефропатии (ОШ 1,60, 95% ДИ: 1,10–2,33) [175].

При измерении титра антител IgG к *H. pylori* в образцах сыворотки крови 4765 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней степени тяжести обнаружены корреляции с лабораторными и инструментальными данными: *H. pylori*-положительные пациенты с ХОБЛ демонстрировали более высокие значения С-реактивного белка ($p<0,012$) и более низкие значения объема форсированного выдоха за 1 секунду по сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами ($p<0,00012$) [168]. Nakashima et al. (2015) обнаружили *H. pylori* в биоптатах легких у 10 из 72 пациентов с легочным фиброзом, в том числе токсин VacA, предположительно индуцировавший выработку интерлейкина-6 и интерлейкина-8 клетками легких человека [100]. Имеются слабые доказательства обратной связи между бронхиальной астмой (БА) и положительным хеликобактерным статусом во взрослой популяции: ОШ для связи между астмой и инфекцией *H. pylori* составило 0,84 (95% ДИ: 0,74–0,96) в девяти кросс-секционных исследованиях, 0,94 (95% ДИ: 0,79–1,12) в семи исследованиях случай-контроль и 0,82 (95% ДИ: 0,53–1,27) в трех когортных исследованиях [176]. Гипотеза о протективной роли инфекции *H. pylori* в отношении атопических заболеваний находит подтверждение в зарубежном клиническом исследовании: продемонстрирована обратная связь между положительным хеликобактерным статусом и степенью тяжести аллергии, определяемой с помощью кожных проб и уровня трансформирующего ростового фактора в сыворотке крови у 165 педиатрических пациентов [106].

В зарубежных эпидемиологических исследованиях продемонстрирована большая распространенность инфекции *H. pylori* среди больных раком поджелудочной железы, чем в популяции; геном микроорганизма часто идентифицируется в тканях печени пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом печени [40,144]. В метаанализе Wijarnpreecha et al. (2018) показано повышение риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с положительным хеликобактерным статусом (ОШ 1,21, 95% ДИ: 1,07–1,37), что авторы связывали с хроническим воспалением и инсулинорезистентностью [84].

При обсуждении влияния хеликобактерного статуса на риск развития гематологических заболеваний в особенности актуальным для терапевтической практики является изучение коморбидности *H. pylori* и ЖДС, тем более что в данной области накопилось достаточное количество противоречивых данных [49,109].

ЖДА признана Всемирной организацией здравоохранения глобальной проблемой, в связи с высокой распространенностью (более чем у 700 миллионов человек), летальностью и негативным влиянием на качество жизни. На долю ЖДА приходится около половины бремени анемии в мире [52]. Примерно в 15% случаев ЖДА терапия препаратами железа не эффективна, феномен рефрактерности ряд исследователей связывают с наличием инфекции *H. pylori* у данной категории пациентов [62,108,127].

Взаимосвязь между *H. pylori* и дефицитом железа была впервые описана в 1991 г., когда у пятнадцатилетнего мальчика с ЖДА улучшились гематологические показатели после эрадикации *H. pylori* [157].

Метаанализ, включивший данные 15 183 пациентов выявил положительную корреляцию между *H. pylori* и ЖДА (ОШ 2,22, 95% ДИ: 1,52–3,24), однако ЭТ *H. pylori* не оказывала значимого влияния на уровни гемоглобина и сывороточного железа [62]. Lee et al. в ретроспективном кросс-секционном исследовании 281 амбулаторного пациента обнаружили, что риск ЛДЖ повышается у пациентов с инфекцией *H. pylori* более чем в 3 раза (ОШ 3,03, 95% ДИ: 1,22–7,57), достоверные корреляции обнаружены между хеликобактерным статусом, гемоглобином и ферритином сыворотки крови [89].

В систематическом обзоре 2022 г., посвященном проблеме коморбидности хеликобактериоза и ЖДС, авторы по-прежнему приводили противоречивые результаты исследований, как в отношении связи хеликобактерного статуса и риска развития ЖДА, так и в части влияния ЭТ *H. pylori* на уровни гемоглобина, сывороточного железа и ферритина [108].

В ряде исследований продемонстрировано отсутствие связи между железодефицитом и хеликобактериозом. В зарубежном исследовании 200 пациентов педиатрического профиля определялись независимые эффекты ЭТ, ферротерапии и их комбинации в отношении статуса железа: продемонстрировано, что инфекция *H. pylori* не является причиной ЖДА и её рефрактерности [50]. В недавнем ретроспективном исследовании 1776 взрослых пациентов без язвенной болезни или значительной потери крови из верхних отделов желудочно-кишечного тракта также не обнаружено достоверной связи между ЛДЖ, ЖДА и инфекцией *H. pylori* [172].

По результатам Маастрихта VI со степенью соглашения экспертов 97% принято положение о том, что диагностика и лечение инфекции *H. pylori* должны рассматриваться в качестве терапевтической опции при необъяснимой ЖДА во всех возрастных группах, несмотря на то что доказательств причинно-следственной связи в настоящее время недостаточно [117].

Обсуждая внегастральную патологию пищеварительной системы, патогенетически связанную с инфекцией *H. pylori*, стоит остановиться на в значительной степени актуальной для современной амбулаторной практики патологии – ГЭРБ. Согласно результатам популяционных исследований, распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки достигает 20–27% [173]. По современным данным, частота встречаемости ГЭРБ в России составляет до 23,6% [134]. Высокий интерес к изучению ГЭРБ связан с её широкой распространенностью, склонностью заболевания к прогрессированию и развитию множества осложнений, в том числе злокачественной трансформации.

При осложненном течении ГЭРБ у пациентов развивается кровотечение из язв и эрозий, пептические стриктуры и пищевод Барретта (ПБ). Сообщается о ежегодной злокачественной трансформации ПБ в аденокарциному пищевода у 0,6–2,1% пациентов [122].

Данные о влиянии инфекции *H. pylori* на течение ГЭРБ противоречивы. Результаты популяционных исследований демонстрируют обратную зависимость распространенности обсуждаемой инфекции с рефлюкс-эзофагитом (РЭ), ПБ и аденокарциномой пищевода [37,93,95,135]. О «протективной роли» инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ сообщают Chung S. J. et al., обнаружившие, что положительный хеликобактерный статус снижает риск РЭ [95]. По данным Vicari J. et al. имеется обратная связь инфицирования CagA-позитивным штаммом *H. pylori* и осложненного течения ГЭРБ: распространенность высоковирулентного штамма в контрольной группе 42,3%, среди пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) – 41,2%, с РЭ – 30,8%, при ПБ – 13,3%, при аденокарциноме пищевода – 0% [169].

Противоположной является точка зрения об отсутствии связи между инфекцией *H. pylori* и развитием ГЭРБ [2,47,133]. Shavalipour A. et al. показали в популяции иранских пациентов отсутствие различий в распространенности *H. pylori* при ГЭРБ по сравнению с контролем и достоверно чаще выявляли CagA-позитивные штаммы *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ [133]. Bor S. et al. не установили различий в распространенности *H. pylori* у пациентов без симптомов ГЭРБ (77,1%) и у больных ГЭРБ (71,4%) [47]. В исследовании HUNT продемонстрировано, что хеликобактерная инфекция, независимо от CagA, не влияет на возникновение симптомов рефлюкса [88].

Инструментальные данные свидетельствуют об отсутствии различий в тонусе нижнего пищеводного сфинктера по данным пищеводной манометрии у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов [92]. Статистически значимых различий между количеством преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, эпизодами патологического рефлюкса и экспозицией кислоты в пищеводе по данным суточной pH-метрии в зависимости от хеликобактерного статуса у пациентов с ГЭРБ также не выявлено [61].

Разнородность результатов исследований может быть объяснена особенностью течения вышеописанных нозологий в зависимости от расы пациентов (европеоидная, негроидная, монголоидная), из-за использования различных методов и критериев диагноза ГЭРБ. Стоит отметить, что исследование проблемы коморбидности инфекции *H. pylori* и ГЭРБ, основанное на референсных методах диагностики и современных диагностических критериях, важно для разработки алгоритма ведения пациентов данной категории пациентов ввиду особенностей влияния монотерапии ИПП на течение *H. pylori*-ассоциированного ХГ.

Таким образом, несмотря на то что с момента открытия этиопатогенетической роли инфекции *H. pylori* в развитии заболеваний внутренних органов по настоящий момент накопилось достаточное количество данных, часть из них противоречива и имеет ограничения в интерпретации ввиду различных популяций пациентов, включаемых в исследования, методов исследования и критериев диагноза. В отношении патологии гастродуоденальной зоны роль изучаемой инфекции продемонстрирована достаточно хорошо, однако требуется дальнейшее изучение и подтверждение гипотез об участии хеликобактериоза в патогенезе и прогрессировании заболеваний внутренних органов, в особенности высоко распространенных в амбулаторной практике – ГЭРБ, ЖДА и ЛДЖ.

1.4. Современные стандарты диагностики и лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита

Строгих показаний к обследованию на инфекцию *H. pylori* в настоящее время не разработано, авторы Киотского консенсуса отмечают, что проведение скрининга может быть целесообразно в зависимости от эпидемиологической ситуации в стране и распространенности рака желудка. Наиболее благоприятным для диагностики и лечения инфекции признан период жизни человека с 12-летнего возраста и до развития атрофии и метаплазии СОЖ [111].

Клиническими ситуациями, требующими от специалиста назначения тестов на определение *H. pylori* являются: неизвестный *H. pylori* статус при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфоме желудка; диспепсический синдром; отягощенный семейный анамнез по раку желудка; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; назначение НПВС и ИПП на длительный срок [11,111,117]. Категория носителей инфекции *H. pylori*, имеющих *H. pylori*-ассоциированный ХГ, в Российской Федерации даже при своевременном прохождении диспансеризации при отсутствии симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта не проходит тестирование на *H. pylori* в рамках рутинной амбулаторно-поликлинической практики [4]. Более того, как было отмечено в Киотском консенсусе, обычное эндоскопическое исследование желудка – без увеличения и структурной детализации, а также без биопсии СОЖ, является неэффективным диагностическим инструментом для выявления *H. pylori*-ассоциированного ХГ. В свете злокачественного потенциала данного заболевания вышеописанный подход является серьёзной проблемой современной практической медицины.

К неинвазивным методам диагностики инфекции *H. pylori* относят 13С-уреазный дыхательный тест (13С-УДТ), определение антигена *H. pylori* в кале и серологические методы определения антител к *H. pylori*.

В настоящее время 13С-УДТ является «золотым стандартом» как для первичной неинвазивной диагностики инфекции *H. pylori*, так и для контроля эффективности схем ЭТ в связи с его высокой чувствительностью, специфичностью и быстротой выполнения. К ограничениям применения 13С-УДТ относятся: гипацидность, резекция желудка в анамнезе [79].

Определение антигена *H. pylori* в кале проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных или поликлональных антител, является не дорогим относительно других методов диагностики, имеет чувствительность и специфичность более 90%, может быть рекомендован пациентам с резецированным желудком. Данный метож используется в качестве популяционного скрининга и для контроля эффективности ЭТ *H. pylori*. Ограничениями являются диарея, желудочно-кишечное кровотечение; ИПП, антибиотики и препараты висмута также могут повлиять на результаты теста [153].

Серологические методы определения антител к *H. pylori* длительное время имели ряд ограничений и не рекомендовались в качестве диагностического метода первой линии из-за невозможности определения статуса инфекции – активная или предшествующая и, вследствие этого были неприемлемы для определения эффективности ЭТ [131]. В настоящее время доступна тест-система «Гастропанель», включающая специфичные для желудка биомаркеры (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17 и антитела IgG к *H. pylori*) и широко используемая в мире как для выявления хеликобактериоза, так и для прогнозирования риска рака желудка [78].

Инвазивными методами диагностики являются эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией из антрального отдела и тела желудка и последующим использованием быстрого уреазного теста (БУТ), гистологического и культурального метода.

Преимуществами БУТ являются высокая чувствительность и специфичность, 90% и 95–100%, соответственно, и максимально быстрое получение результатов по сравнению с иными тестами на *H. pylori*. У пациентов могут быть ложноотрицательные результаты при недавнем желудочно-кишечном кровотечении, применении ИПП, антибиотиков или висмутсодержащих препаратов, из-за выраженной атрофии и кишечной метаплазии СОЖ, в связи с чем авторами Маастрихтского соглашения не рекомендуется использовать отрицательный результат БУТ как подтверждение отсутствия инфекции *H. pylori*. Ложноположительные результаты БУТ встречаются редко и могут быть связаны с наличием других уреазопродуцирующих бактерий, таких как *Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и *Staphylococcus aureus* [174].

Общепринятым стандартом гистологической диагностики хеликобактерной инфекции в настоящее время является система оценки степени и стадии гастрита

Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA), предложенная в 2005 году итальянским патологоанатомом Массимо Ругге и американским патологоанатомом Робертом Джента [150].

Культуральные методы диагностики инфекции *H. pylori* в настоящее время в рутинной отечественной практике применяются редко, в основном в составе алгоритмов определения чувствительности бактерии к антибиотикам. Практическое их применение может быть ограничено в связи с ростом бактерии в течение более чем 10 дней, что значимо увеличивает сроки назначения ЭТ [3].

Таким образом, референсными методами диагностики инфекции *H. pylori* в настоящее время признаны 13С-УДТ и определение антигена *H. pylori* в кале в связи с их высокой чувствительностью и специфичностью, однако ограничением в данном случае также является вероятность ложноотрицательных результатов на фоне приема пациентом ИПП [11, 64].

ХГ, ассоциированный с *H. pylori*, признан инфекционным заболеванием и ЭТ должна быть рекомендована даже бессимптомным лицам при выявлении у них *H. pylori* с целью влияния на распространение бактерии в популяции и профилактики рака желудка, причем ЭТ является наиболее эффективным методом канцеропревенции, однако лишь в случае её назначения до появления атрофических изменений в СОЖ [111].

На основании актуальных отечественных клинических рекомендаций лечение пациентов с инфекцией *H. pylori* в качестве терапии первой линии включает тройную схему: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин и амоксициллин, также, как альтернативу – четырехкомпонентную терапию на основе висмута трикалия дицитрата в сочетании с ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, тетрациклином и метронидазолом.

Актуальной терапией второй линии является классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата при неэффективности стандартной тройной терапии или терапия, включающая ИПП, левофлоксацин и амоксициллин. Терапию третьей линии подбирают на основании определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам с учетом данных о применении предшествующих схем лечения [11,13,117].

В реальной клинической практике стандартная тройная терапия была и остается самой популярной схемой лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. В первую очередь это связано с её относительной простотой, изученной эффективностью и безопасностью. Однако уровень эффективности указанной схемы последнее десятилетие снизился, и схема требовала улучшения [5].

Включение висмута трикалия дицитрата в схему ЭТ *H. pylori* приводит к повышению её эффективности за счет прямого бактерицидного действия препарата, в том числе позволяющего преодолеть резистентность бактерии к кларитромицину [45]. Оптимизация тройной терапии, повышающая результат лечения, достигается элонгацией курса терапии с 7 до 10 дней (относительный риск (ОР) 0,80, 95% ДИ: 0,70–0,91) и с 10 до 14 дней (ОР 0,69, 95%ДИ: 0,52–0,91) [128]. Метаанализ McNicholl A. G. et al. (2012) продемонстрировал определенный вклад в повышение эффективности ЭТ при применении эзомепразола и рабепразола по сравнению с ИПП первого поколения [123]. В значительной степени молодым и перспективным направлением в борьбе с инфекцией *H. pylori* и разработке дополнительных мер повышения эффективности ЭТ является применение пробиотиков. Современные стратегии развития пробиотического антагонизма против *H. pylori* включают три перспективных направления: пребиотики как дополнение к эрадикации *H. pylori*, как альтернатива ЭТ, а также в качестве транспортного средства для вакцины [143].

Самостоятельный терапевтический эффект различных пробиотиков в отношении *H. pylori* оценен Losurdo G. et al. в метаанализе 2018 г. [138]. Обнаружено, что пробиотики сами по себе эффективны в отношении эрадикации возбудителя в 14% случаев, причем лактобактерии эффективны в 42,9%, мультиштаммовые пробиотики в 32,5%, *Saccharomyces boulardii* – в 11,8%. *Saccharomyces boulardii* является дрожжевым грибком, реализующим свое положительное действие посредством трофических и противовоспалительных сигнальных эффектов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в просвете кишечника может влиять на патогенные токсины возбудителей острых кишечных инфекций непосредственно разрушая токсины А и В *Clostridium difficile*, улучшать энергообеспечение колоноцита посредством восстановления уровней короткоцепочечных жирных кислот, оказывая противодиарейное действие [120].

Экспериментальной основой стратегии дополнения лактобактерий к ЭТ являются результаты экспериментов in vivo. В 2 группах мышей, которые получали суспензию *H. pylori* в течение 7 дней, уровень инфицирования *H. pylori* составил 40% и 67%. При анализе состава желудочного микробиома между первой и второй группами обнаружены значимые отличия: в группе мышей с большей резистентностью к *H. pylori* преобладали *Lactobacillus reuteri, Lactobacillus murinus, Lactobacillus johnsonii,* демонстрирующие различную антихеликобактерную активность [35]. Установлено, что большинство лактобацилл производят молочную кислоту, которая ингибирует активность уреазы и тем самым нарушает процесс поддержания комфортного для *H. pylori* уровня pH [69]. Mukai et al. продемонстрировали, что *Lactobacillus reuteri* влияет на колонизацию *H. pylori* путем секреции ганглиозидов сиаловой кислоты и тиолатов, которые ингибируют гликолипидную связь *H. pylori* с эпителиальными клетками желудка, а также конкурируют с *H. pylori* за адгезию азиало-ганглио-N-тетраозилцерамида и сульфатида [104].

После детального скрининга более чем 700 штаммов был выделен штамм *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648*, который содержит на своей поверхности адгезивные молекулы, распознающие поверхностные рецепторы *H. pylori* и прикрепляющиеся к ним, образуя так называемые ко-агрегаты [154].

По результатам экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации под председательством академика РАН В. Т. Ивашкина (2018) отмечено, что необходимо дальнейшее изучение эффективности комбинирования *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* с различными режимами ЭТ *H. pylori*, для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, продолжительности терапии и частоты возникновения нежелательных явлений [7].

Маастрихтский консенсус VI пересмотра глобальной целью лечения инфекции *H. pylori*, независимо от показаний и клинической ситуации, постулирует необходимым достижение эффективности ЭТ более чем у 90% пациентов [117]. Дифференциальный подход к современным критериям эффективности предложен Graham D Y. и соавторами: эрадикацию следует оценивать, как отличную при достижении эффективности более чем у 95% пациентов, хорошую – у 90-94% пациентов, приемлемую – у 85-89% пациентов, неприемлемую – менее чем у 85% пациентов [83]. По данным на 2018 г. эффективность ЭТ *H. pylori* в России составляет в среднем 74,3%, что соответствует неприемлемо низкому уровню [5].

К числу причин снижения эффективности ЭТ относят: низкую комплаентность пациентов, самостоятельное прекращение курса лечения вследствие НЯ, гиперсекрецию соляной кислоты, полиморфизм гена CYP2C19, избыточную массу тела и ожирение, СД, резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, высокую вирулентность штамма бактерии, реактивацию кокковых форм *H. pylori* в спиралевидные, некорректное назначение схемы ЭТ врачом, использование дженерических лекарственных препаратов [15,19].

Образовательная работа врача с пациентом, предоставляющая информацию о целях терапии, её эффективности и безопасности — основополагающая методика, определяющая приверженность к любому лечению, в том числе и ЭТ *H. pylori*. В частности, обучающая информация о патологических процессах и меры контроля за выполнением рекомендаций позволяют повысить эффективность результатов лечения на 21%, а комплаентность на 68% [115]. Обнаружено, что даже после однократного пропуска приема хотя бы одного из препаратов, рекомендуемых пациенту в рамках ЭТ, эффективность лечения может снизиться на 14,3% [26]. В отечественном исследовании продемонстрировано влияние предоставления информационных листовок и дополнительного телефонного консультирования на эффективность ЭТ: данные мероприятия позволили достигнуть эрадикации *H. pylori* у 86% пациентов (против 74,9% у пациентов группы сравнения) [14].

Не менее важным способом повышения комплаентности пациентов является предотвращение или минимизация НЯ, возникающих у 41–67% пациентов, получающих ЭТ. Продемонстрировано значение НЯ в качестве причины самостоятельной отмены терапии пациентом, в особенности в амбулаторно-поликлинических условиях [73].

Ретроспективный анализ мировой клинической практики, включающий данные 22 492 пациентов, получавших ЭТ инфекции *H. pylori* продемонстрировал, что в целом различные схемы ЭТ вызвали как минимум 1 НЯ в 23% случаев. Наиболее частыми НЯ были – нарушение вкуса (7%), диарея (7%), тошнота (6%) и боль в животе (3%). Большинство НЯ были легкими (57%), 6% – тяжелыми и только 0,08% – серьезными, средняя продолжительность которых составляла 7 дней [33].

Приоритетным мероприятием для повышения переносимости лечения инфекции *H. pylori* является включение пробиотиков в схемы ЭТ, согласно Маастрихтскому соглашению VI отдельные штаммы пробиотиков могут оказывать положительное влияние на эрадикацию за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи [117,140].

По результатам опросов и наблюдательных исследований, ряд практических врачей недостаточно знакомы или не всегда корректно выполняют назначения, предписываемые клиническими рекомендациями и экспертными соглашениями по вопросам диагностики и лечения инфекции *H. pylori* [17,20]. Анализ отечественной клинической практики на основании «Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*», формируемого в рамках проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты и включающего более 7000 больных из России [142], продемонстрировал, что наиболее частыми ошибками являются: использование методов первичной диагностики, не относящихся к референсным, отсутствие контроля эффективности ЭТ, использование стандартной тройной терапии в регионах, где она неэффективна, назначение ЭТ на 7–10 дней, использование ИПП с низким антисекреторным потенциалом, недооценка преимущества добавления висмута к лечению антибиотиками, повторное использование тех же антибиотиков после неудачного лечения, игнорирование важности контроля приверженности пациента лечению [148].

Таким образом, текущее состояние реальной клинической практики требует от медицинской науки поиска путей оптимизации ЭТ, создания унифицированных систем поддержки врачебных решений и регистров для самоконтроля и соблюдения предписываемых рекомендаций по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита и других заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией.

H. pylori-ассоциированный ХГ является инфекционным заболеванием, при котором должна быть рекомендована ЭТ. Несмотря на наличие большого спектра диагностических тестов на инфекцию *H. pylori* каждый из них имеет ряд ограничений, в том числе необходимость отмены ИПП за 2 недели, антибиотиков и препаратов висмута за 4 недели до тестирования. Референсными методами являются 13С-УДТ и выявление антигена *H. pylori* в кале, но для определения риска развития рака желудка более подходящими являются эндоскопическое исследование с оценкой гастробиоптатов по системе OLGA и тест-система «Гастропанель».

Лечение *H. pylori*-ассоциированного ХГ рекомендуется проводить по утвержденным схемам ЭТ с включением мер по повышению комплаентности пациента и снижению частоты НЯ, поскольку это значимо повышает эффективность, однако в условиях реальной клинической практики встречаются случаи ведения данной категории пациентов, противоречащие рекомендациям экспертов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Методологической базой исследования явились требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТ Р 52379-2005. Диссертационная работа представляет собой обсервационное неинтервенционное анонимное исследование частоты встречаемости инфекции *H. pylori* среди первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Уральском федеральном округе на первом этапе, кросс-секционное анонимное исследование больных с целью выявления риска развития коморбидной патологии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ на втором этапе и рандомизированное проспективное интервенционное клиническое исследование лечения больных *H. pylori*-ассоциированным ХГ на третьем этапе.

Диссертационное исследование выполнялось на кафедре факультетской терапии и гериатрии (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, доцент О. М. Хромцова) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, О. П. Ковтун), г. Екатеринбург, в период с 2018 по 2022 гг.

Набор пациентов в исследование осуществлялся на клинической базе кафедры при наличии разрешения локального независимого этического комитета МБУ «Центральная городская больница №7», полученного на заседании №97 от 28.06.2018 года.

В соответствии с поставленными задачами исследования диссертационная работа была разделена на три этапа.

Для решения задачи 1 проведено исследование частоты встречаемости инфекции H. *pylori* среди первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Уральском регионе – одномоментное обсервационное неинтервенционное анонимное исследование 10 882 пациентов амбулаторно-поликлинического звена, первично проходивших обследование на инфекцию *H. pylori* по медицинским показаниям с помощью стандартизированной методики 13С-УДТ (пакетный тест-набор «ХЕЛИКАРБ» удостоверение № РЗН 2016/3773, приказ от 29.02.16 г. № 1641, Россия) [28].

Для решения задач 2 и 3 проведены анализ структуры сопутствующей патологии 1223 пациентов с инфекцией *H. pylori*, кросс-секционное исследование 1007 амбулаторных больных с синдромом диспепсии, проходивших ЭГДС с биопсией и морфологическим исследованием гастробиоптатов, определением стадии гастрита по OLGA и кросс-секционное исследование 216 амбулаторных пациентов, проходивших ЭГДС, 13С-УДТ, общий анализ крови (ОАК), анализ крови на уровни железа, ферритина, пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17 (тест система «Гастропанель», BIOHIT, Финляндия).

Для решения задач 4 и 5 проведено рандомизированное контролируемое проспективное исследование 63 пациентов для оценки эффективности и безопасности оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori*.

По результатам исследования создан и зарегистрирован в системе Федеральной службы по интеллектуальной собственности «Популяционный регистр эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе» (свидетельство № 2023621960 от 14.06.2023, Приложение А). Регистр содержит анонимные сведения о пациентах, проходивших диагностику и лечение инфекции *H. pylori* с 2018 по 2022 годы. Результаты обработки данных регистра использованы для анализа реальной клинической практики в Уральском федеральном округе и формирования практических рекомендаций, база данных предназначается для специалистов в области терапии, семейной медицины и гастроэнтерологии.

Общий дизайн исследования отражает схема, представленная на рисунке 2.

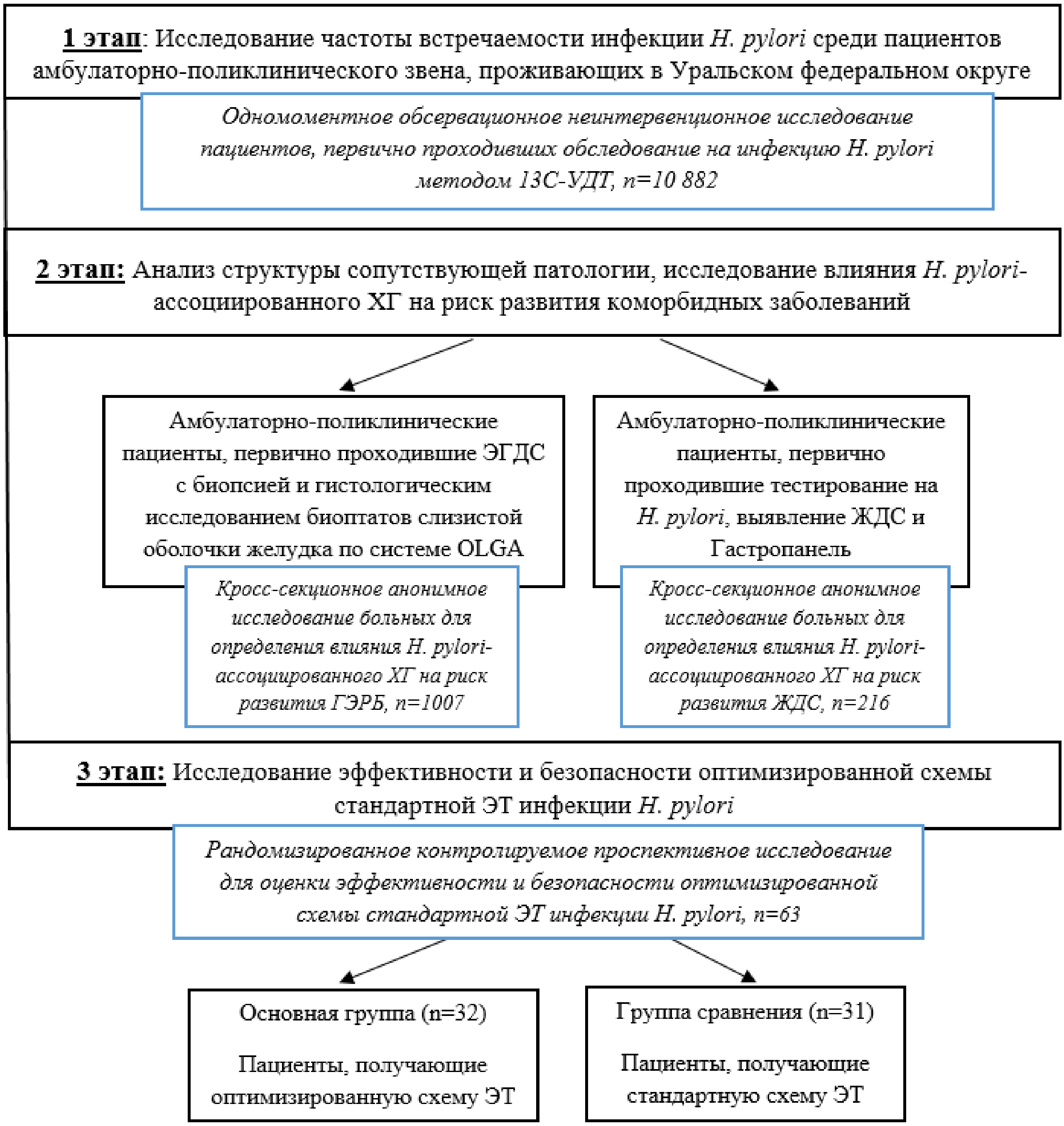

Рисунок 2 – Дизайн исследования

Критерии включения пациентов в исследование на 1 этапе: мужчины и женщины старше 18 лет, проходившие обследование на инфекцию *H. pylori* методом 13С-УДТ по медицинским показаниям.

Критерии невключения на 1 этапе: повторное тестирование на инфекцию *H. pylori*, прием ИПП менее чем за 2 недели до исследования, антибиотиков, препаратов висмута менее чем за 4 недели до исследования, сомнительные результаты тестов на инфекцию *H. pylori*.

На 1 этапе в исследование включено 10 882 пациента в возрасте от 18 лет до 91 года, медиана возраста 40±13 лет, из них критериям включения не соответствовали 695 человек. Конечному анализу были доступны данные 10 187 пациентов, преобладали лица женского пола – 6 325 (62,1%) обследованных.

Критерии включения на 2 этапе: показания для проведения ЭГДС, клинические симптомы синдрома диспепсии (боль или жжение в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, чувство переполнения в эпигастральной области после еды), жалобы на изжогу чаще 1 раза в неделю, возраст от 18 до 70 лет.

Критерии невключения на 2 этапе:

1. Наличие противопоказаний для ЭГДС (психические заболевания, аневризма аорты, тяжелые формы гипертонической болезни и коронарной недостаточности, обструкция носоглотки, тяжелые челюстно-лицевые травмы, тяжелые формы коагулопатий).

2. Другие причины гастрита: аутоиммунный, вызванный лекарственными препаратами, алкогольный, лимфоцитарный, эозинофильный, связанный с саркоидозом, васкулитом, амилоидозом, болезнью Крона и болезнью Менетрие.

3. Обострения сопутствующих заболеваний или острые заболевания, имеющие место в предшествующие 14 дней до включения в исследование, в том числе новая коронавирусная инфекция.

4. Тяжелая сопутствующая соматическая патология (сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, щитовидной железы, печени, кишечника, сопровождающаяся декомпенсацией их функции).

5. Состояния и заболевания, приводящие к дефициту железа: аномальные маточные кровотечения и полименорея, вызванные внутриматочной патологией (полип эндометрия, гиперплазия эндометрия), аденомиозом и миомой матки, донорство крови, глистные инвазии, веганство, вегетарианство, кровопотеря из желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция, целиакия.

6. Прием ИПП, антибиотиков, препаратов висмута и препаратов железа за 2 месяца до и на момент включения в исследование.

7. Положительные результаты обследований на маркеры вирусного гепатита В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, COVID-19.

8. Беременность, период грудного вскармливания.

9. Анамнестические сведения о злоупотреблении и/или зависимости от психоактивных веществ и /или алкоголя.

10. Злокачественные новообразования в анамнезе и на момент включения в исследование.

На 2 этапе в исследование включено 1223 пациента в возрасте от 18 до 70 лет, медиана возраста 43±12,5 года, преобладали лица женского пола – 698 (57,1%) обследованных.

Критерии включения на 3 этапе:

1. Возраст от 18 до 70 лет (включительно).

2. Подписанное информированное согласие на участие в данном исследовании.

3. Установленный диагноз хронический гастрит (МКБ 10: К 29.3, К 29.4, К 29.5), определяемый на основании морфологических критериев.

4. Положительный статус инфекции *H. pylori* на момент включения в исследование, подтвержденный одним или несколькими методами – 13С-УДТ, БУТ, морфологически, АГ *H. pylori* в кале.

5. Способность пациента понимать процедуры исследования, а также правила использования измерительных шкал.

Критериями невключения на 3 этапе были:

1. Любые злокачественные новообразования в анамнезе или на момент периода обследования, пищевод Барретта.

2. Другие причины гастрита: аутоиммунный, вызванный лекарственными препаратами, алкогольный, лимфоцитарный, эозинофильный, связанный с саркоидозом, васкулитом, амилоидозом, болезнью Крона и болезнью Менетрие.

3. Неэффективная эрадикационная терапия *H. pylori* в анамнезе

4. Известная или предполагаемая гиперчувствительность, аллергические реакции на прием ИПП, антибиотиков пенициллинового ряда, макролидов, препаратов висмута и *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648*.

5. Клинически значимые отклонения от нормы лабораторных и инструментальных параметров, выявленные во время периода обследования.

6. Тяжелая сопутствующая соматическая патология (сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, щитовидной железы, печени, кишечника, сопровождающаяся декомпенсацией их функции).

7. Состояния и заболевания, приводящие к дефициту железа: аномальные маточные кровотечения и полименорея, вызванные внутриматочной патологией (полип эндометрия, гиперплазия эндометрия), аденомиозом и миомой матки, донорство крови, глистные инвазии, веганство, вегетарианство, кровопотеря из желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция, целиакия.

8. Любые клинически подтвержденные или документально зафиксированные заболевания, или состояния в анамнезе, или присутствующие на момент периода обследования, способные, по мнению исследователя, искажать результаты исследования или ограничить участие пациента в исследовании.

9. Обострения сопутствующих заболеваний или острые заболевания, имеющие место в предшествующие 14 дней до включения в исследование, в том числе новая коронавирусная инфекция.

10. Тревожно-депрессивные расстройства и расстройства сна.

11. Положительные результаты обследований на маркеры вирусного гепатита В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, COVID-19.

12. Беременность, период грудного вскармливания.

13. Наличие противопоказаний для ЭГДС, рН-импедансометрии (психические заболевания, аневризма аорты, тяжелые формы гипертонической болезни и коронарной недостаточности, обструкция носоглотки, тяжелые челюстно-лицевые травмы, тяжелые формы коагулопатий).

14. Невозможность проведения адекватного последующего наблюдения пациента.

15. Психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.

16. Анамнестические сведения о злоупотреблении и/или зависимости от психоактивных веществ и /или алкоголя.

17. Неподписанное информированное согласие.

На 3 этапе в исследование включено 70 человек, в течение периода обследования критиерии невключения выявлены у 5 человек, 2 пациента отказались от участия в исследовании. Основную группу и группу сравнения составили 63 человека в возрасте от 19 до 70 лет, медиана возраста пациентов 40,5±6,75 лет, незначительно преобладали лица мужского пола – 36 (57,1%) человек.

2.2. План обследования и лечения пациентов

2.2.1. План обследования пациентов на 1 этапе исследования

Обследование пациентов на 1 этапе проводилось в следующем объеме: верификация инфекции *H. pylori* у 10 882 пациентов проводилась с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной 13-С. 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.

2.2.2. План обследования пациентов на 2 этапе исследования

Процедуры и обследования на 2 этапе для 1223 пациентов включали: анализ данных амбулаторных карт для определения соответствия пациентов критериям включения и невключения, получения информации о сопутствующей патологии, подсчет индекса массы тела (ИМТ) пациентов на момент включения в исследование.

Процедуры и обследования на 2 этапе для 216 пациентов, включенных в исследование для определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ЖДС, производились по следующему плану: определение соответствия критериям включения и невключения на основании анамнеза и данных амбулаторных карт, оценка результатов ОАК, биохимического анализа крови (железо и ферритин сыворотки крови), ИФА крови с помощью тест-системы «Гастропанель» на сывороточные концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17 и антитела класса IgG к *H. pylori*, ЭГДС с биопсией, 13С-УДТ и результатов анализа кала на скрытую кровь качественным методом.

Атрофия СОЖ определялась при снижении расчетного показателя пепсиноген I/ пепсиноген II < 3.

Критерием ЛДЖ являлось снижение уровня сывороточного ферритина ниже референсных значений. Критерием диагноза ЖДА являлось снижение уровня гемоглобина, уровня сывороточного ферритина, железа сыворотки крови ниже референсных значений (таблица 2.1) [6,78].

Процедуры и обследования на 2 этапе для 1007 пациентов, включенных в исследование для определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ГЭРБ, представлены определением соответствия пациента критериям включения и невключения на основании анамнестических данных и анализа амбулаторных карт, проведением ЭГДС с мультифокальной биопсией слизистой оболочки желудка (3 биоптата из антрального отдела, 2 из тела).

Биоптаты оценивались в соответсивии с системой OLGA, предполагающей упорядочивание согласно гистологическим фенотипам гастрита по шкале прогрессивно увеличивающегося риска рака желудка, от самого низкого (стадия 0) до самого высокого (стадия IV), а также по степеням в зависимости от выраженности суммарной воспалительной инфильтрации. Выявление инфекции *H. pylori* у больных осуществлялось по результатам гистологического исследования биоптатов СОЖ с окраской азуром II.

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 и выражалась в градациях от 0 до IV.

Таблица 2.1 – Референсные значения лабораторных показателей, анализируемых у пациентов на 2 этапе исследования (n=216)

Анализируемый показатель	Референсные значения	
	Мужчины	Женщины
Гемоглобин	131–173 г/л	117–155 г/л
Средний объем эритроцита (MCV)	80–100 фл	
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	27–34 пг	
Железо сыворотки крови	10,7–32,3 мкмоль/л	
Пепсиноген I	30–165 мкг/л	
Пепсиноген II	3–15 мкг/л	
Пепсиноген I/ Пепсиноген II	> 3	
Гастрин-17	1-7 пмоль/л	
Антитела класса IgG к *H. pylori*	<30 Ед. – отрицательно >30 Ед. – положительно	
13-С уреазный дыхательный тест	<3,0 ‰ – отрицательно 3,0-4,5 ‰ – сомнительно >4,5 ‰ – положительно	

ГЭРБ верифицировали на основании клинических данных (жалобы на изжогу более 1 раза в неделю) и эндоскопических признаков РЭ (катаральный эзофагит, эрозивный эзофагит). Для характеристики изменений слизистой пищевода применялась Лос-Анджелесская классификация [151]:

Степень А – одно и более поражений слизистой оболочки пищевода ограничено пределами одной складки, длина его менее 5 мм;

Степень В – одно и более поражений слизистой оболочки пищевода более 5 мм, ограничено пределами одной складки;

Степень С – одно и более поражений слизистой оболочки пищевода, распространяется на две и более складки, но занимает менее 75% окружности дистального отдела пищевода;

Степень D – одно и более поражений слизистой оболочки пищевода распространяется на 75% и более всей окружности дистального отдела пищевода.

При отсутствии видимых поражений слизистой оболочки пищевода в сочетании с клиническими признаками ГЭРБ выставлялся диагноз НЭРБ.

ПБ верифицировали на основании гистологических данных – кишечная метаплазия в биоптате слизистой оболочки пищевода.

2.2.3. План обследования пациентов на 3 этапе исследования

Процедуры и обследования на 3 этапе исследования объединены в четыре визита.

Визит 1 (период обследования) включал:

– ознакомление с информационным листком пациента и подписание формы информированного согласия;

– сбор и регистрацию демографических данных – возраст, пол, расовая принадлежность;

– сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, послуживших поводом для обращения за медицинской помощью, сбор информации о лекарственных препаратах, принимаемых пациентом до включения в исследование, заполнение

шкалы гастроинтестинальных симптомов диспепсического типа (GIS, Приложение Б);
– антропометрию (измерение массы тела и роста, подсчет ИМТ);
– физикальный осмотр, оценку жизненно-важных функций (артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД)), термометрию, осмотр по системам;
– оценку результатов или проведение лабораторных исследований с целью исключения тяжелой сопутствующей патологии: общего анализа крови, общего анализ мочи, биохимического анализ крови (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, СРБ, креатинин, мочевина, общий белок, железо, ферритин, ЩФ, ГГТП, общий холестерин);
– оценку результатов или проведение инструментальных исследований с целью верификации диагноза и определения соответствия пациента критериям включения и невключения – ЭГДС с биопсией и гистологическим исследованием биоптатов СОЖ по системе OLGA, суточной рН-импедансометрии, ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), электрокардиографии (ЭКГ), флюорографии или компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Визит 2 (период лечения) начинался сразу после проведения всех процедур визита 1 и включал:
– оценку соответствия пациента критериям включения и невключения;
– сбор жалоб;
– физикальный осмотр, оценку жизненно-важных функций (АД, ЧДД, ЧСС), термометрию, осмотр по системам;
– рандомизацию пациентов в основную группу и группу сравнения методом конвертов;
– назначение схемы ЭТ.

Визит 3 (период наблюдения) проводился по окончанию приема ЭТ в формате телемедицинской консультации и включал в себя:
– контроль приверженности к терапии;

– сбор данных о переносимости терапии, заполнение визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) выраженности НЯ ЭТ;
– назначение 13С-УДТ для контроля эффективности ЭТ более чем через 4 недели после окончания приёма антибиотиков и препаратов висмута, через 2 недели после окончания приёма ИПП;
– назначение обследования для контроля уровня железа и ферритина сыворотки крови через 10-12 недель после окончания ЭТ.

Визит 4 (завершение наблюдения) проводился через 12 недель после процедур визита 3 и включал в себя:
– сбор жалоб, заполнение опросника GIS;
– физикальный осмотр, оценку жизненно-важных функций (АД, ЧДД, ЧСС), термометрию, осмотр по системам;
– оценку результатов тестирования на инфекцию *H. pylori* методом 13С-УДТ;
– оценку результатов обследований для контроля показателей обмена железа.

Таким образом, все пациенты, включенные в исследование на 3 этапе, проходили клинические, лабораторные и инструментальные обследования согласно расписанию, представленному в таблице 2.2.

Все клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов, включенных в исследование на 3 этапе, регистрировались в шаблоне первичной документации, утвержденном на заседании локального независимого этического комитета МБУ «Центральная городская больница №7» №97 от 28.06.2018 года.

Клиническое обследование проводилось с целью определения соответствия пациента критериям включения и невключения, диагностики ГЭРБ на основании клинических данных (жалобы на изжогу чаще 1 раза в неделю, другие пищеводные и внепищеводные симптомы согласно Монреальской классификации) [167].

Синдром диспепсии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, определялся у пациентов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра при наличии жалоб на эпигастральные боли, тошноту, чувство раннего насыщения, чувство переполнения в эпигастральной области и оценивался в баллах по шкале GIS [63].

Таблица 2.2 – 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		+		

Верификация клинических признаков железодефицита проводилась на основании анемического (слабость, головная боль, головокружение, плохая переносимость физических нагрузок, снижение аппетита, снижение работоспособности, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардия и систолический шум) и сидеропенического (ангулярный хейлит, койлонихии, ломкость волос, алопеция, артериальная и мышечная гипотония, изменение обоняния и вкуса) синдроомов.

Клиническое обследование включало в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, антропометрию, физикальный осмотр по системам, заполнение опросников до и после проведения ЭТ, сбор данных о переносимости ЭТ.

Всем пациентам был проведен осмотр по системам, измерение температуры тела, АД, ЧСС и ЧДД, определены рост и вес с последующим расчетом ИМТ по формуле Кетле:

$$ИМТ = вес\ (кг)/рост\ (м)2$$

При сборе лекарственного анамнеза учитывались данные об известной или предполагаемой гиперчувствительности, аллергических реакциях и приеме в течение года, предшествующего включению в клиническое исследование ИПП, антибиотиков пенициллинового ряда, макролидов, препаратов висмута и постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648.*

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: общего анализа крови с лейкоцитарной формулой и скоростью оседания эритроцитов, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (глюкоза, общий холестерин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевина, креатинин, общий белок, железо сыворотки крови, ферритин), анализа кала на яйца гельминтов, а также анализа 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 диагноза ХГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, для выявления у пациентов сопутствующих заболеваний и состояний, исключения заболеваний, относящихся к критериям невключения в исследование.

К перечню инструментальных методов исследования относились: ЭГДС с биопсией СОЖ (3 биоптата из антрального отдела, 2 из тела желудка) по системе OLGA, морфологическое исследование биоптатов СОЖ для определения степени и стадии ХГ, выявления инфекции *H. pylori*, суточная pH-импедансометрия, УЗИ ОБП, флюорография или КТ ОГК, ЭКГ.

Выявление инфекции *H. pylori* у больных осуществлялось по результатам гистологического исследования биоптатов СОЖ с окраской азуром II. Для оценки поражения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки 63 пациента были обследованы в эндоскопическом отделении клинической базы кафедры факультетской терапии и гериатрии – ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7» (заведующий отделением Синяков А. А.). ЭГДС проводилась натощак по стандартной методике с анестезией 10% раствором лидокаина. Исследовались состояние слизистой оболочки пищевода, СОЖ и двенадцатиперстной кишки, нижнего пищеводного сфинктера. Морфологическое исследование биоптатов СОЖ проводилось к.м.н. Бердниковым Р. Б. на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета.

Суточная pH-импедансометрия проводилась пациентам для верификации диагноза ГЭРБ и получения данных об уровне секреции соляной кислоты на базе

ЕМЦ «УГМК-Здоровье» врачом-эндоскопистом высшей категории Морозовой О. В. с использованием отечественного аппарата импедансоацидомонитора ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино). Аппарат состоит из трансназального pH-зонда, носимого автономного регистрирующего блока и персонального компьютера, оснащенного программным обеспечением GastroScan. Суточная pH-импедансометрия проводилась пациентам до начала ЭТ по стандартной методике. Во время суточной pH-импедансометрии пациенту рекомендовалось пребывать в привычных бытовых условиях, продолжать обычный режим приема пищи, вести дневник, отмечая время приема пищи и возникающие симптомы, а также периоды пребывания в горизонтальном положении. Спустя 24 часа производилось извлечение зонда, перенос информации с регистрирующего блока в базу данных персонального компьютера и анализ результатов.

Анализ данных включал оценку общего количества рефлюксов за сутки (учитывались как кислые, так и некислые рефлюксы), продолжительность нахождения болюса в пищеводе (экспозиция болюса), скорость очищения пищевода от рефлюктата (пищеводный клиренс), продолжительность времени, в течение которого внутрипищеводный pH отклонялся от нормальных значений. В качестве критериев патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса использован индекс DeMeester (менее 14,72) и процент времени с pH в пищеводе ниже 4 (менее 4,2%). При значениях pH от 4 до 7 выявлялись слабокислые рефлюксы, а при pH>7 – слабощелочные.

Также оценивалась кислотообразующая функция желудка, показатели базальной и стимулированной кислотности на основании рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации представлены в таблице 2.3 [27].

Для сбора данных о симптомах диспепсии до и после проведения ЭТ использовался опросник GIS [Jones R., 2007], заполняемый пациентами на визите 1 и визите 4. Общий балл GIS определялся по сумме баллов, отражающих степень выраженности 10 гастроинтестинальных симптомов (отсутствие симптома – 0 баллов, легкая степень – 1 балл, умеренная степень – 2 балла, тяжелая степень – 3 балла, очень тяжелая степнь – 4 балла), перечисленных в опроснике и беспокоящих пациента за последние 7 дней.

Таблица 2.3 – Средние показатели кислотообразующей функции желудка

Состояние кислотообразования в теле желудка	Уровень pH	
	Базальный	Стимулированный
Гиперацидность	0,9–1,5	0,9–1,2
Нормацидность	1,6–2,0	1,3–2,0
Гипацидность	2,1–5,9	2,1–5,0
Анацидность	>6,0	>5,0

В качестве НЯ терапии рассматривались субъективные и объективные симптомы, не имевшиеся у пациента в течение периода обследования и возникшие в течение периода лечения, а также симптомы, выраженность которых увеличилась в течение периода лечения. Для оценки выраженности НЯ терапии использовалась десятисантиметровая ВАШ, где 0 – отсутствие симптома, 10 – проявление симптома максимальной степени выраженности.

Все пациенты получали дневник с информацией о цели терапии, дозировке, времени и особенностях приема препаратов, таблицами для самоконтроля приема назначенных препаратов и регистрации НЯ терапии. Комплаентность оценивалась на основании анализа дневника и определялась как процент принятых пациентом порций препаратов от должного количества порций препаратов, рекомендованных пациенту 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 пациентом порций препаратов [46,149].

2.2.4. Используемые схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, критерии эффективности и безопасности терапии

Пациенты основной группы получали оптимизированную схему ЭТ квадротерапию на основе препаратов висмута первой линии в сочетании с

Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (Pylopass™, Хелинорм, производство Крафт, Россия) в объеме: 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 в течение 28 дней.

Пациенты группы сравнения получали квадротерапию на основе препаратов висмута первой линии: 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.

Эффективность ЭТ у всех пациентов оценивалась с помощью 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. В качестве критериев безопасности приняты: доля пациентов с НЯ и медиана балла выраженности НЯ по ВАШ.

2.3. Методы статистической обработки материала

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 применением 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, оцениваемым 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 $p < 0{,}05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И РОЛЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

3.1. Частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена с синдромом диспепсии

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 – Югре, в Ямало-Ненецком автономном округе) и проходивших обследование на инфекцию *H. pylori* методом 13С-УДТ по медицинским показаниям, из них критериям включения не соответствовали 695 человек (сомнительный результат 13С-УДТ). Конечному анализу были доступны данные 10 187 пациентов в возрасте от 18 до 91 года, из них 6 325 женщины (62,1%), медиана возраста женщин составила 57 ± 6,5 лет, медиана возраста мужчин – 50 ± 5 лет. Распределение обследуемых в зависимости от региона проживания представлено на рисунке 3.

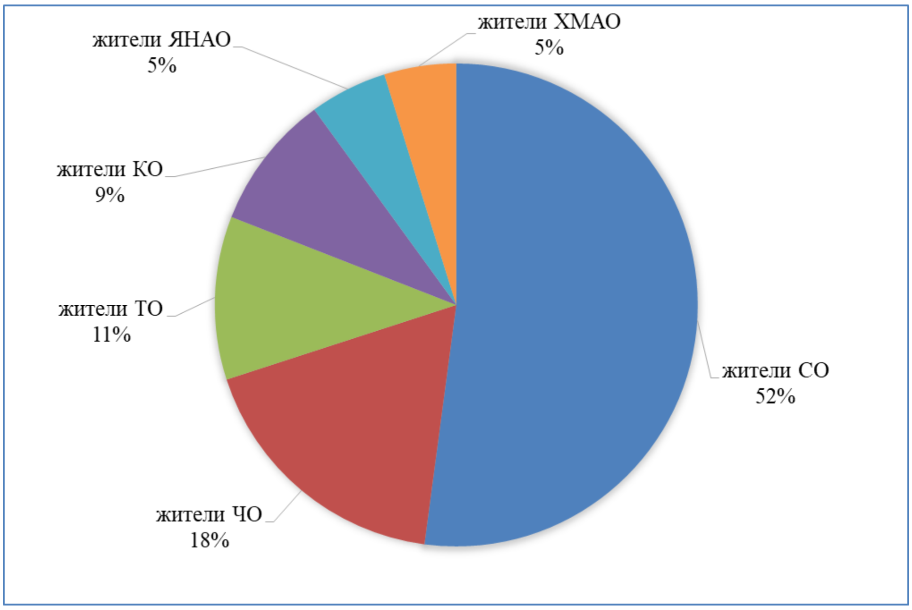

Рисунок 3 – Распределение пациентов 1 этапа исследования в зависимости от места проживания на момент обследования, n=10 187 (%)

Примечание: СО – Свердловская область, ЧО – Челябинская область, ТО – Тюменская область, КО – Курганская область, ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ, ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра.

Результаты тестирования на инфекцию *H. pylori* методом 13С-УДТ были положительными у 4783 из 10 187 обследованных (46,9%). Анализ не продемонстрировал различий во встречаемости инфекции *H. pylori* в зависимости от пола, таблица 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Влияние демографических характеристик пациентов на хеликобактерный статус, n (%)

<table>
<tr><th>Показатель</th><th>H. pylori «+», n=4783</th><th>H. pylori «-», n=5404</th><th>p</th><th>χ^2</th><th>ОШ (95% ДИ)</th></tr>
<tr><td colspan="6">Пол</td></tr>
<tr><td>Мужской пол, n=390</td><td>1799 (46,6)</td><td>2063</td><td rowspan="2">0,559</td><td rowspan="2">0,342</td><td rowspan="2">0,98 (0,9–1,06)</td></tr>
<tr><td>Женский пол, n=449</td><td>2984 (47,2)</td><td>3341</td></tr>
<tr><td colspan="6">Возрастная группа</td></tr>
<tr><td>От 18 до 20 лет (1)</td><td>297 (21,2)</td><td>1103</td><td rowspan="4">$p_{2,1}$<0,001
$p_{3,1}$<0,001
$p_{4,1}$<0,001
$p_{3,2}$<0,001
$p_{4,2}$<0,001
$p_{4,3}$=0,119</td><td rowspan="4">270,004
471,584
319,488
63,364
21,601
2,44</td><td rowspan="4">3,2 (2,78–3,69)
1,98 (1,69–2,31)
4,23 (3,59–4,98)
2,71 (2,48–2,96)
2,46 (2,19–2,76)
0,908 (0,804–1,025)</td></tr>
<tr><td>От 21 до 40 лет (2)</td><td>1804 (46,3)</td><td>2096</td></tr>
<tr><td>От 41 до 60 лет (3)</td><td>1861 (55,6)</td><td>1484</td></tr>
<tr><td>От 61 до 91 года (4)</td><td>821 (53,2)</td><td>721</td></tr>
</table>

Различия между всеми возрастными группами, кроме группы от 41 до 60 лет и группы от 61 до 91 года, достоверны, р <0,001. Различия между возрастными группами от 41 до 60 лет и от 61 до 91 года не достоверны, р=0,119. Исходя из представленных данных видно, что с возрастом частота встречаемости положительных результатов тестирования на инфекцию *H. pylori* нарастала (Рисунок 4).

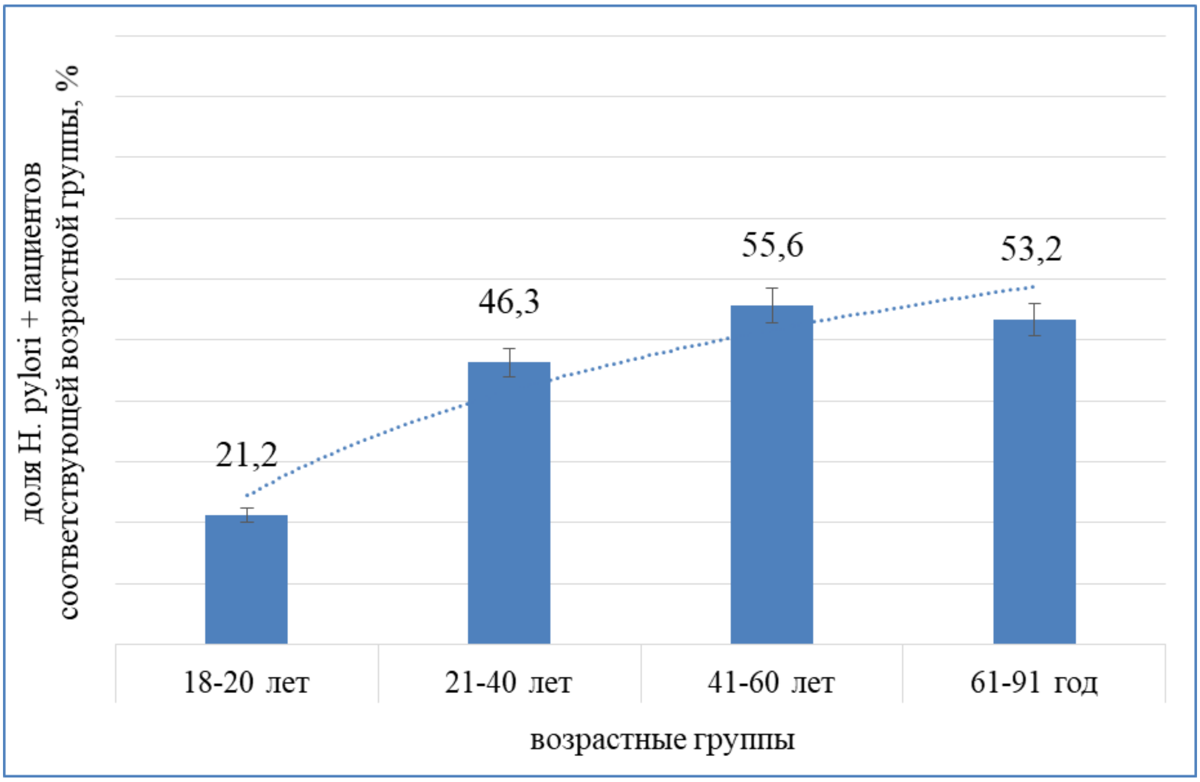

Рисунок 4 – Частота встречаемости инфекции *H. pylori* на основании 13С-УДТ в различных возрастных группах, n=10 187 (%)

Данные для регионов и достоверность различий во встречаемости инфекции *H. pylori* в зависимости от региона проживания обследованных представлены в Таблице 3.1.2. Минимальной частота встречаемости хеликобактерной инфекции была среди жителей Челябинской области - 816 (44,8%) из 1823 обследованных, максимальной – в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, 276 (56,2%) из 491 обследованных.

Таблица 3.1.2 – Частота встречаемости инфекции *H. pylori* среди пациентов в зависимости от региона проживания на момент обследования, n (%)

<table>
<tr><th>Регион проживания</th><th>H. pylori «+», n=4783</th><th>H. pylori «-», n=5404</th><th>p</th><th>χ^2</th></tr>
<tr><td>Свердловская область (1)</td><td>2502 (47,1)</td><td>2806</td><td rowspan="6">$p_{1,2}$=0,08
$p_{1,3}$=0,442
$p_{1,4}$=0,299
$p_{1,5}$<0,001
$p_{1,6}$=0,356
$p_{2,3}$=0,558
$p_{2,4}$=0,794
$p_{2,5}$<0,001
$p_{2,6}$=0,069
$p_{3,4}$=0,793
$p_{3,5}$<0,001
$p_{3,6}$=0,202
$p_{4,5}$<0,001
$p_{4,6}$=0,147
$p_{5,6}$=0,026</td><td rowspan="6">3,077
0,592
1,08
4,833
0,854
0,344
0,068
20,351
3,312
0,069
14,583
1,635
15,306
2,111
4,956</td></tr>
<tr><td>Челябинская область (2)</td><td>816 (44,8)</td><td>1007</td></tr>
<tr><td>Тюменская область (3)</td><td>511 (45,9)</td><td>603</td></tr>
<tr><td>Курганская область (4)</td><td>820 (53,2)</td><td>722</td></tr>
<tr><td>ХМАО-Югра (5)</td><td>276 (56,2)</td><td>215</td></tr>
<tr><td>ЯНАО (6)</td><td>260 (49,2)</td><td>268</td></tr>
<tr><td colspan="5">Примечание: ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ, ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра.</td></tr>
</table>

Таким образом, частота встречаемости инфекции *H. pylori* среди амбулаторно-поликлинических пациентов, проживающих в Уральском федеральном округе, первично обратившихся за медицинской помощью, составляет 46,9%. Положительный хеликобактерный статус не зависит от пола пациента, чаще обнаруживается у лиц в возрасте от 41 до 60 лет (55,6%) и от 61 до 91 года (53,2%), меняется в зависимости от региона проживания. Минимальная частота встречаемости хеликобактерной инфекции среди жителей Челябинской области, максимальная – в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, 44,8 и 56,2 %, соответственно. В Свердловской области частота встречаемости инфекции *H. pylori* по данным 13С-УДТ составила 47,1%.

3.2. Структура сопутствующей патологии у пациентов *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом

На 2 этапе в исследование включено 1223 пациента в возрасте от 18 до 77 лет, медиана возраста 43±7,5 лет, преобладали лица женского пола – 667 (54,5%) обследованных.

Для анализа структуры сопутствующей патологии в зависимости от статуса инфекции *H. pylori* пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты с положительным результатом тестирования на инфекцию *H. pylori* – 614 из 1223 обследованных (50,2%), в группу сравнения – пациенты с отрицательным результатом тестирования на инфекцию *H. pylori* – 609 из 1223 обследованных (49,8%), характеристика пациентов представлена в таблице 3.2.1, достоверных различий по полу, возрасту, наличию избыточной массы тела и распространенности курения сигарет между группами не выявлено.

Среди обследованных наиболее частой сопутствующей патологией были избыточная масса тела, ожирение I и II степени – у 286 (23,4%), НАЖБП – у 271 (22,2%), синдром раздраженного кишечника (СРК) легкой и средней степени – у 192 (15,7%), ХОБЛ – у 186 (15,2%), гипертоническая болезнь (ГБ) – у 178 (14,6%), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – у 146 (11,9%) (Таблица 3.2.2).

В целом среди пациентов основной группы 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; $\chi2$ = 12,54, р<0,001).

При сравнительном анализе структуры сопутствующих заболеваний и состояний в основной группе пациентов и группе сравнения продемонстрировано, что достоверно чаще у пациентов с инфекцией *H. pylori* встречались: НАЖБП (р=0,02), ЖДА (р=0,009) и ЛДЖ (р=0,004), достоверно реже – ГЭРБ (р=0,027).

Таблица 3.2.1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (n=1223)

Показатели	Пациенты с инфекцией *H. pylori* (n=614)	Пациенты без инфекции *H. pylori* (n=609)	p
Мужской пол, абс. (%)	286 (46,6)	270 (44,3)	0,431
Женский пол, абс. (%)	328 (53,4)	339 (55,7)	0,431
Возраст, лет, Me±IQR	46,0±5,5	43,5±8,3	0,511
ИМТ>25 кг/м², абс. (%)	169 (27,5)	158 (25,9)	0,533
Курение сигарет, абс. (%)	142 (23,1)	149 (24,5)	0,583

Таблица 3.2.2 – Частота сопутствующих заболеваний в зависимости от статуса инфекции *H. pylori*, n (%)

Сопутствующее заболевание	Пациенты с инфекцией *H. pylori* (n=614)	Пациенты без инфекции *H. pylori* (n=609)	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
ИМТ>25 кг/м²	148 (24,1)	138 (22,7)	0,551	0,356	1,064 (0,89-1,3)
НАЖБП	153 (24,9)	118 (19,4)	0,02	5,445	1,29 (1,04-1,59)
СРК	94 (15,3)	98 (16,1)	0,707	0,101	0,95 (0,73-1,23)
ХОБЛ	95 (15,5)	91 (14,9)	0,797	0,067	1,04 (0,79-1,35)
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)

Продолжение таблицы 3.2.2

Сопутствующее заболевание	Пациенты с инфекцией *H. pylori* (n=614)	Пациенты без инфекции *H. pylori* (n=609)	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
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)
БА	41 (6,7)	45 (7,4)	0,627	0,237	0,9 (0,60-1,36)
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)
СД	21 (3,4)	19 (3,1)	0,768	0,087	1,1 (0,60-2,02)
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0%, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.					

Таким образом, на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт, у пациентов с инфекцией *H. pylori* сопутствующие заболевания и состояния встречаются достоверно чаще, чем у больных с отрицательным хеликобактерным статусом (ОР 1,16; 95% ДИ: 1,07–1,26; $\chi2$ = 12,54, p<0,001). Инфекция *H. pylori* достоверно повышает риск развития НАЖБП (ОР 1,29; 95% ДИ: 1,04–1,59), ЖДА (ОР 2,1; 95% ДИ: 1,19–3,70), ЛДЖ (ОР 2,56; 95% ДИ: 1,33–4,94); снижает риск развития риска развития ГЭРБ (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,44–0,95).

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

Для определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ЖДС из числа пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, отобрано 216 человек, медиана возраста составила 43±9,6 лет, из них 59,3% (128) женского пола. Из числа обследованных 118 человек (54,6%) с положительным хеликобактерным статусом составили основную группу, 98 человек (45,4%) с отрицательным хеликобактерным статусом составили группу сравнения. Достоверных межгрупповых различий по полу и возрасту выявлено не было (Таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Показатели	Все пациенты, n=216	Основная группа, n=118 (1)	Группа сравнения, n=98 (2)	$p_{1,2}$
Мужской пол, абс. (%)	88 (40,7)	47 (39,8)	41 (41,8)	0,766
Женский пол, абс. (%)	128 (59,3)	71 (60,2)	57 (58,2)	0,766
Возраст, лет, Me±IQR	43,0±9,6	44,0±3,5	41,5±5,8	0,611

Средний уровень гемоглобина в основной группе пациентов был достоверно ниже, чем в контроле, $p<0,001$. Средние уровни железа сыворотки и ферритина у пациентов с хеликобактерной инфекцией также были достоверно ниже, чем у больных с отрицательным хеликобактерным статусом, $p<0,001$ и $p=0,035$, соответственно. Достоверных различий в уровне гастрина-17 в зависимости от хеликобактерного статуса пациентов не было, однако, стоит отметить, что средний уровень гастрина у пациентов как в основной, так и в группе сравнения соответствовал умеренной гипергастринемии (референсные значения 1-7 пмоль/л). Титр антител IgG к *H.pylori* нарастал у пациентов с положительным статусом хеликобактерной инфекции по данным 13С-УДТ ($p<0,001$), средние уровни пепсиногена I, пепсиногена II, а также соотношения пепсиноген I/ пепсиноген II, используемых в качестве серологических маркеров атрофии СОЖ, были достоверно ниже в основной группе пациентов (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Сравнительная оценка лабораторных показателей пациентов в зависимости от наличия инфекции *H. pylori*, M±m

Показатели	Все пациенты, n=216	Основная группа, n=118 (1)	Группа сравнения 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

После анализа лабораторных данных выявлено, что в исследуемой группе пациентов ЛДЖ имел каждый пятый обследованный (43 из 216, 19,9%), 16 мужчин и 27 женщин, ЖДА встречалась чаще – у каждого четвертого обследованного (53 из 216, 24,5%), 21 мужчина и 32 женщины. Анализ относительной частоты встречаемости ЖДС выявил достоверное увеличение доли пациентов с ЖДА и ЛДЖ в группе основной группе больных на 13,1% (p=0,026) и 14,1% (p=0,011), соответственно (Таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Частота встречаемости железодефицитных состояний у пациентов в зависимости от статуса инфекции *H. pylori*, n (%)

	Все пациенты, n=216	Основная группа, n=118 (1)	Группа сравнения, 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)

Атрофия СОЖ в теле, диагностируемая при снижении соотношения пепсиноген I/ пепсиноген II < 3 в сочетании со снижением уровня пепсиногена I и пепсиногена II, выявлена у 31 (14,4%) обследованного, 22 женщин и 9 мужчин, и во всех случаях была ассоциирована с инфекцией *H. pylori*. Гипергастринемия определялась у 74 (34,3%) пациентов, 49 женщин и 25 мужчин, ассоциирована с инфекцией *H. pylori* у 41 человека. Уровни лабораторных маркеров атрофии СОЖ у пациентов в зависимости от наличия анемии представлены в таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4 – Сравнительная оценка 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

Представленные данные демонстрируют достоверно более низкие уровни серологических маркеров СОЖ у пациентов с ЖДА по сравнению с больными без анемии.

У пациентов с ЛДЖ по сравнению с больными без ЛДЖ и ЖДА различия в средних уровнях лабораторных маркеров атрофии СОЖ не достоверны (Таблица 3.3.5).

Таблица 3.3.5 – Сравнительная оценка уровней лабораторных маркеров атрофии СОЖ у пациентов в зависимости от наличия ЛДЖ, M±m

Показатели	Все пациенты, n=216	Пациенты с ЛДЖ, n=43 (1)	Пациенты без ЛДЖ и без ЖДА, n=120 (2)	$p_{1,2}$
Гастрин-17 баз., пмоль/л	9,9±0,9	13,1±2,3	9,1±1,0	p=0,112
Пепсиноген I, мкг/л	83,2±1,4	56±9,4	75±11,6	p=0,205
Пепсиноген II, мкг/л	7,1±0,6	5,8±0,7	7,3±1,2	p=0,281
Пепсиноген I / пепсиноген II	9,5±0,5	10,0±1,7	9,4±0,5	p=0,735

Для определения механизма влияния инфекции *H. pylori* на риск развития ЖДА и ЛДЖ изучена относительная частота атрофии СОЖ в зависимости от наличия ЖДС: 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 3.3.6.

ОР для всех изучаемых ЖДС у пациентов с атрофией СОЖ составил 1,47 (95% ДИ: 1,06–2,04), различия достоверны ($\chi 2$ = 4,16, p = 0,042).

Таблица 3.3.6 – 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)			

Таким образом, распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена, проходивших серологическую диагностику и 13С-УДТ, составляет 54,6%. Почти у половины обследованных выявлены ЖДС – частота встречаемости ЖДА составила 24,5%, ЛДЖ – 19,9%. Наличие инфекции *H. pylori* оказывает негативное влияние на риск развития ЖДС, в частности, повышает риск развития ЖДА (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,06–2,93; $\chi 2 = 5{,}009$, p=0,026) и повышает риск развития ЛДЖ (ОР 2,15; 95% ДИ: 1,17–3,95; $\chi 2 = 6{,}606$, p=0,011). Атрофия СОЖ достоверно повышает риск развития изучаемых ЖДС (ОР 1,47; 95% ДИ: 1,06–2,04; $\chi 2 = 4{,}16$, p = 0,042) и ЖДА в частности (ОР 1,74; 95% ДИ: 1,04–2,93; $\chi 2 = 3{,}926$, p = 0,048).

3.4. Влияние *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита на риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от стадии гастрита по OLGA

Для определения влияния *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ГЭРБ из числа пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, были выделены

1007 обследованных, из них: 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 (Таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Показатели	Все пациенты, n=1007	Основная группа, n=496 (1)	Группа сравнения, n=511 (2)	$p_{1,2}$
Мужской пол, абс. (%)	468 (46,5)	239 (48,2)	229 (44,8)	0,28
Женский пол, абс. (%)	539 (53,5)	257 (51,8)	282 (55,2)	0,28
Возраст, лет, Me±IQR	48,5±9,0	47,0±7,5	49,5±5,3	0,4
ИМТ>25 кг/м^2, абс. (%)	274 (27,2)	129 (26)	145 (28,4)	0,39
Курение сигарет, абс. (%)	296 (29,3)	133 (26,8)	163 (31,9)	0,07

В целом по выборке, распределение ХГ по стадиям в соответствии с системой OLGA было следующим: 0 стадия встречалась у 644 (64,0 %) пациентов, стадия I – у 228 (22,6 %), стадия II – у 94 (9,3 %), III и IV стадии гастрита – у 30 (3,0 %) и 11 (1,1 %) обследованных, соответственно.

В группе пациентов с инфекцией *H. pylori* по сравнению с пациентами с отрицательным хеликобактерным статусом атрофия СОЖ по данным гистологического исследования встречалась чаще: I стадия гастрита по OLGA выявлена у 154 (31,1%) по сравнению с 74 (14,5%) пациентами, II стадия – у 65 (13,1%) по сравнению с 29 (5,7%), III и IV стадии гастрита – у 24 (4,8%) против 6 (1,2%) и у 8 (1,6%) против 3 (0,6%) обследованных, соответственно (Рисунок 5).

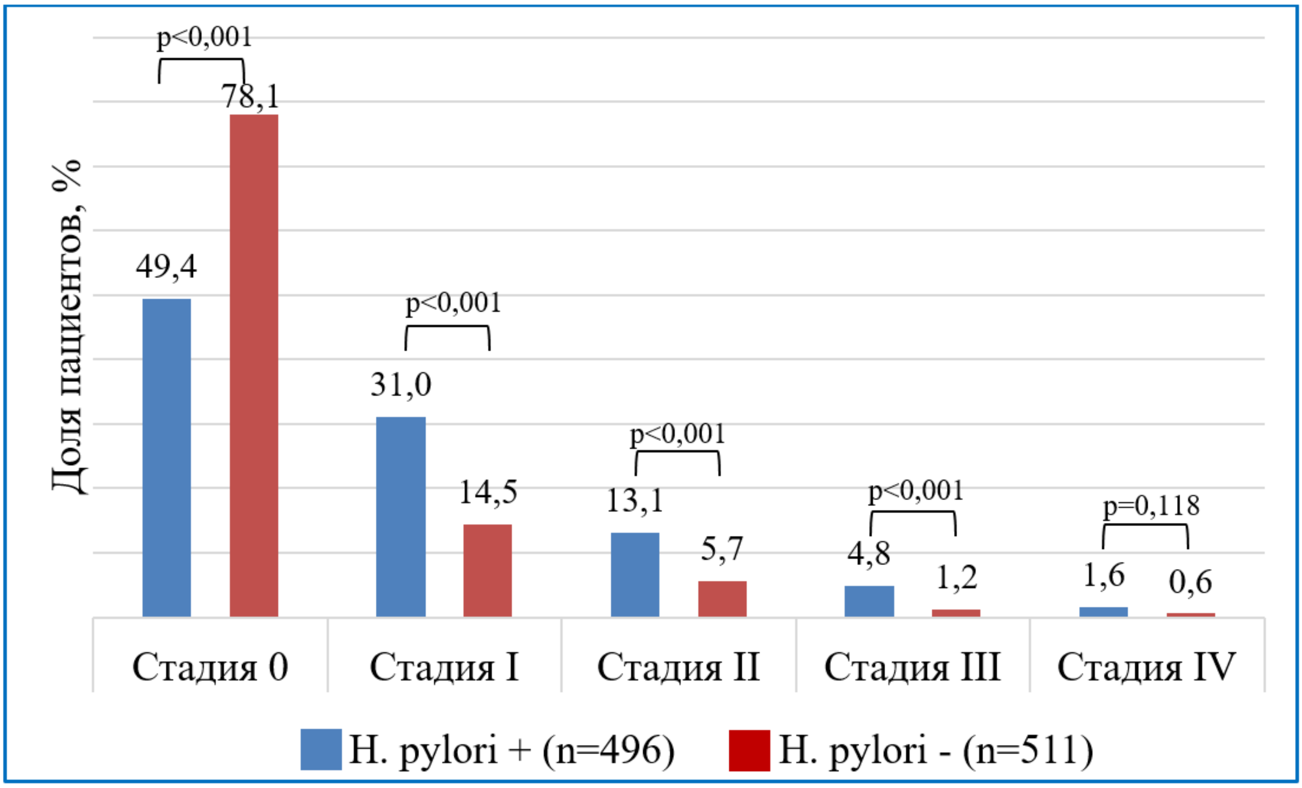

Рисунок 5 – Распределение пациентов по стадиям гастрита по OLGA

ГЭРБ идентифицирована у 101 (10,0 %) из 1007 пациентов, ПБ установлен у 8 (0,8%) из 1007 пациентов, данные представлены в таблице 3.3.2. Возраст больных ГЭРБ составил 44,2 ± 7,5 лет, пациентов без ГЭРБ – 45,8 ± 7,0 лет, различия по возрасту не достоверны (p=0,412). Среди 468 мужчин, включенных в исследование, распространенность ГЭРБ составила 13% (61 больной). Из 539 женщин ГЭРБ выявлена у 7,4% (40 больных). У мужчин распространенность ГЭРБ на 5,6 % больше, чем у женщин, различия достоверны (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,2–2,56; $\chi2$ = 8,74, p=0,004).

Распределение пациентов по формам ГЭРБ в зависимости от наличия *H. pylori*-ассоциированного ХГ представлено в таблице 3.4.2.

Анализ относительной частоты встречаемости ГЭРБ выявил уменьшение доли пациентов с ГЭРБ с 11,9 % в группе больных без *H. pylori*-ассоциированного ХГ до 8 % в группе больных с *H. pylori*-ассоциированным ХГ ($\chi2$ = 4,184, p=0,041). Относительный риск развития ГЭРБ у *H. pylori*-положительных пациентов составляет 0,68 (95% ДИ: 0,46 – 0,99), различия по формам ГЭРБ в группах обследованных не достоверны. ПБ установлен у 8 пациентов (0,8%), из которых 6 мужчин и 2 женщины, все пациенты с кишечной метаплазией слизистой оболочки пищевода имели отрицательный хеликобактерный статус.

Таблица 3.4.2 – Частота встречаемости различных форм ГЭРБ у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, n (%)

Форма ГЭРБ	Все пациенты, n=1007	Основная группа, n=496 (1)	Группа сравнения, 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	84 (8,3)	37 (7,5)	47 (9,2)	0,319	0,994	0,81 (0,54–1,23)
РЭ A-D	9 (0,9)	3 (0,6)	6 (1,2)	0,338	0,921	0,52 (0,13–2,05)
ПБ	8 (0,8)	0 (0)	8 (1,6)	0,006	7,827	-

Для определения механизма влияния инфекции *H. pylori* на риск развития ГЭРБ изучена относительная частота ХГ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* (0-IV стадии по OLGA) в группе пациентов с ГЭРБ и без ГЭРБ, данные представлены в таблице 3.4.3.

H. pylori-ассоциированный ХГ (0–IV стадии по OLGA) встречался на 10,7% достоверно чаще у больных без ГЭРБ, по сравнению с больными ГЭРБ ($\chi 2 = 4{,}18$, $p = 0{,}041$). В целом по выборке атрофия СОЖ выявлена у 363 (36,1%) из 1007 обследованных, вдвое чаще ассоциирована с активной инфекцией *H. pylori* – 251 (24,9%) против 112 (11,2%) пациентов (ОР 2,309; 95% ДИ: 1,918–2,779; $\chi 2 = 89{,}848$, $p < 0{,}001$).

При определении относительной частоты встречаемости атрофического гастрита (стадия I–IV по OLGA) у пациентов с ГЭРБ по сравнению с больными без ГЭРБ обнаружено достоверное увеличение доли атрофического гастрита у пациентов без ГЭРБ на 11,5% и снижение относительного риска развития ГЭРБ при выявлении у пациентов атрофии СОЖ (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,40–0,94; $\chi 2$ = 5,171, p = 0,023), а при отсутствии и атрофии СОЖ, и инфекции *H. pylori* относительный риск развития ГЭРБ достоверно увеличивался (ОР 1,68; 95% ДИ: 1,16–2,44; $\chi 2$ = 7,752, p = 0,006).

Таблица 3.4.3 – Сравнительный анализ частоты встречаемости стадий ХГ у пациентов с ГЭРБ и без 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, риск развития ГЭРБ достоверно снижает наличие *H. pylori*-ассоциированного ХГ как такового, а также наличие атрофии СОЖ вне зависимости от хеликобактерного статуса; достоверно повышают мужской пол, избыточная масса тела и курение сигарет. Влияние изучаемых факторов на ОР развития ГЭРБ представлено на рисунке 6.

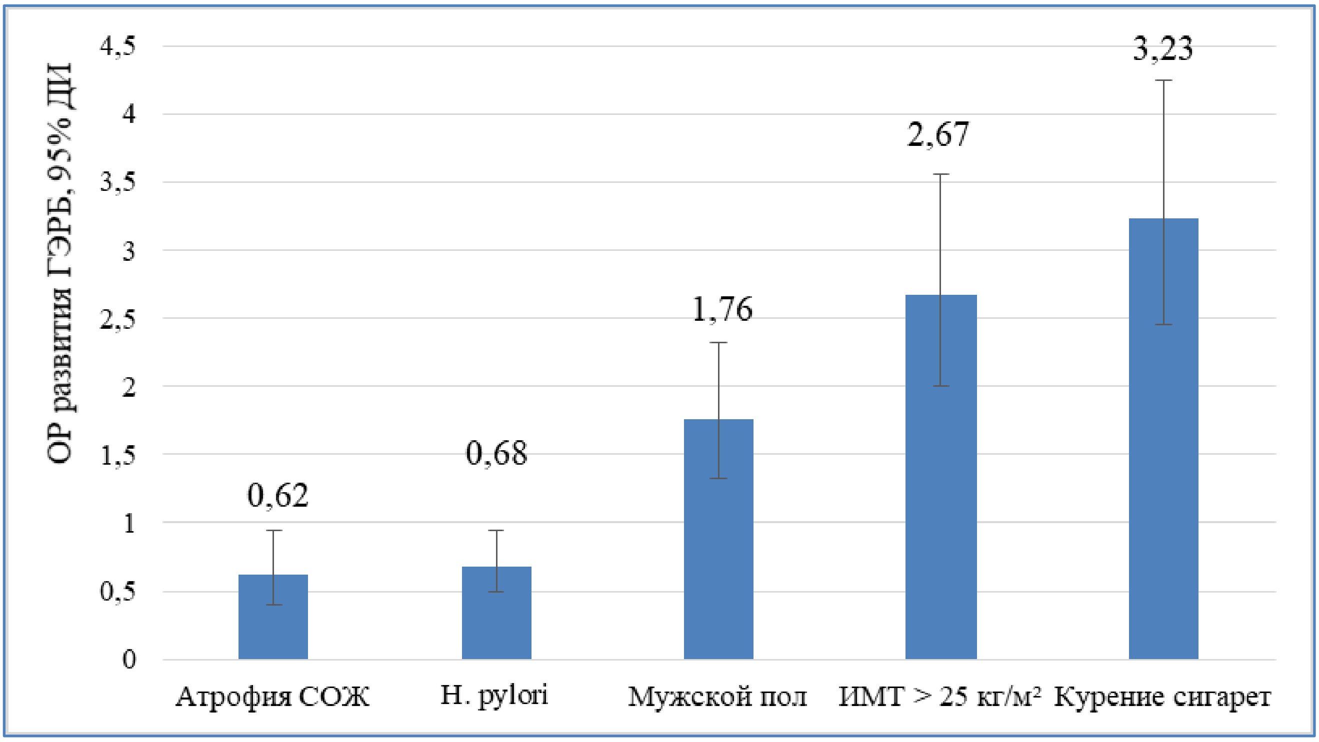

Рисунок 6 – Влияние различных факторов на ОР развития ГЭРБ

Итак, распространенность инфекции *H. pylori* среди амбулаторно-поликлинических пациентов, проходивших ЭГДС с биопсией по OLGA и морфологической диагностикой хеликобактериоза, составляет 49,2%, распространенность атрофии СОЖ (стадии гастрита I–IV по OLGA) – 36,1%, распространенность ГЭРБ – 10,0%. *H. pylori*-ассоциированный ХГ оказывает достоверное влияние в отношении риска развития ГЭРБ (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,46–0,99; $\chi 2$ = 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 вне зависимости от текущего статуса инфекции *H. pylori* (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,40–0,94; $\chi 2$ = 5,171, p = 0,023).

ГЛАВА 4. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОПТИМИЗМРОВАННОЙ СХЕМЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Все пациенты с *H. pylori*-ассоциированным ХГ, включенные в исследование на 3 этапе, рандомизированы в две группы – основную группу, оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, и группу сравнения, стандартной схемы ЭТ. В основную группу вошли 32 пациента в возрасте 41,0±7,8 лет, 18 мужчин и 14 женщин. Группу сравнения составил 31 пациент в возрасте 39,0±6,3 лет, 18 мужчин и 13 женщин, группы сравнимы по полу и возрасту (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование на 3 этапе (n=63)

Показатели	Все пациенты, n=63	Основная группа, n=32 (1)	Группа сравнения, n=31 (2)	$p_{1,2}$
Мужской пол, абс. (%)	36 (57,1)	18 (56,3)	18 (58,1)	0,885
Женский пол, абс. (%)	27 (42,9)	14 (43,7)	13 (41,9)	0,885
Возраст, лет, Me±IQR	40,5±6,8	41,0±7,8	39,0±6,3	0,621

На основании общеклинического обследования пациентов, результатов инструментальных исследований, лабораторных и анамнестических данных пациентам, включенным в исследование на 3 этапе, выставлен диагноз *H. pylori*-ассоциированный ХГ, который чаще всего сочетался с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, данные представлены в таблице 4.2. Таким образом, подавляющее большинство пациентов основной группы и группы сравнения (58 человек – 92,1%) имели сопутствующие состояния и заболевания.

Таблица 4.2 – Структура сопутствующей патологии у пациентов 3 этапа исследования, n (%)

Заболевание	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.				

Распределение *H. pylori*-ассоциированного ХГ по стадиям в соответствии с системой OLGA среди пациентов 3 этапа исследования было следующим: 0 стадия встречалась у 24 (38,1 %) пациентов, стадия I – у 23 (36,5%), стадия II – у 16 (25,4 %), III и IV стадии гастрита по OLGA не встречались. Распределение стадий гастрита по группам представлено на рисунке 7, различия между группами не достоверны.

При оценке состояния кислотообразования в теле желудка по данным pH-импедансометрии нормацидность выявлена у 43 (68,3%), гиперацидность – у 20 (31,7%) 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.

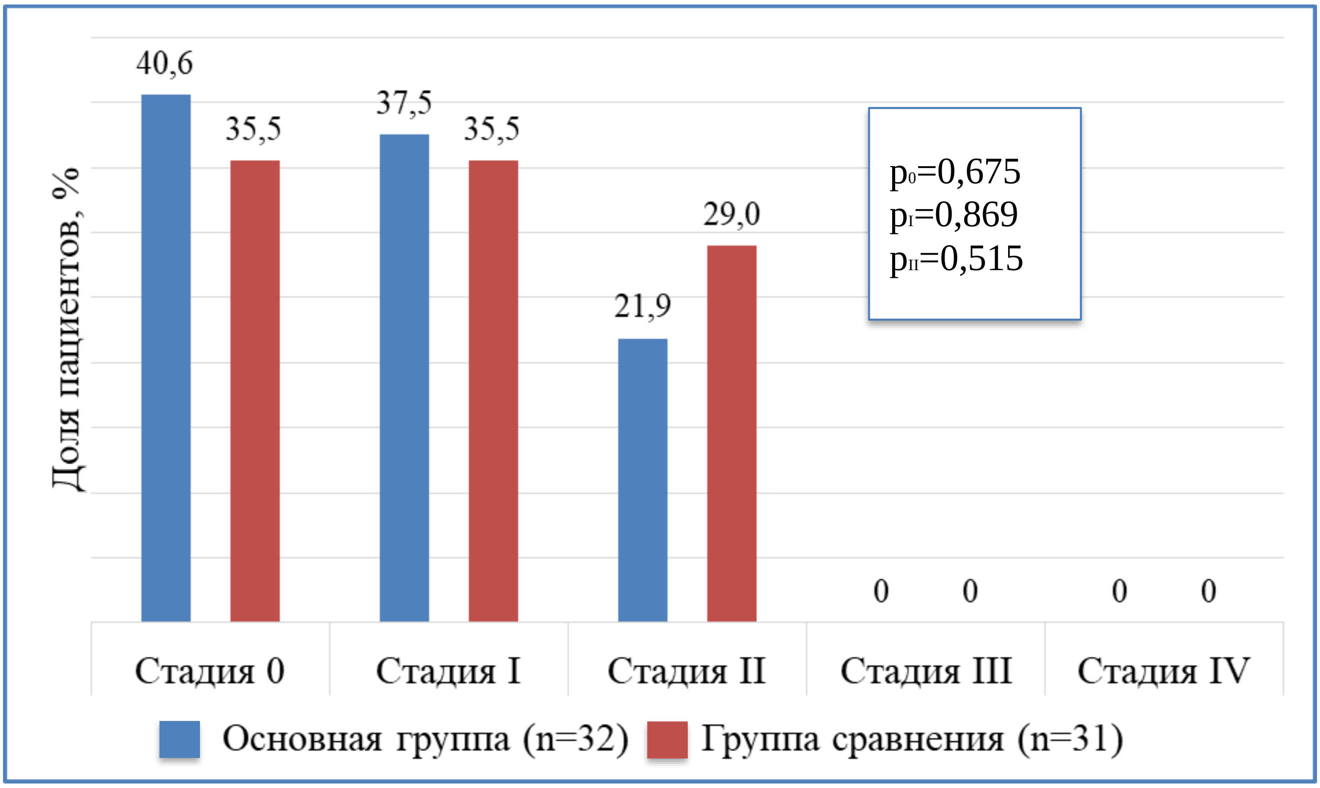

Рисунок 7 – Распределение пациентов по стадиям гастрита по OLGA, %

Примечание: p_0 – уровень достоверности различий между группами для стадии гастрита 0 по OLGA, p_I – уровень достоверности различий между группами для стадии гастрита I по OLGA, p_{II} – уровень достоверности различий между группами для стадии гастрита II по OLGA.

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.

Обращает внимание распределение диспепсии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* по формам: постпрандиальный дистресс синдром встречался (ППДС) у 6 пациентов (9,5%), эпигастральный болевой синдром (ЭБС) у 17

(27,0%), сочетанный вариант диспепсического синдрома преобладал и встречался у каждого второго пациента с инфекцией *H. pylori* (31 человек, 49,2%), различия между группами не достоверны (Рисунок 8).

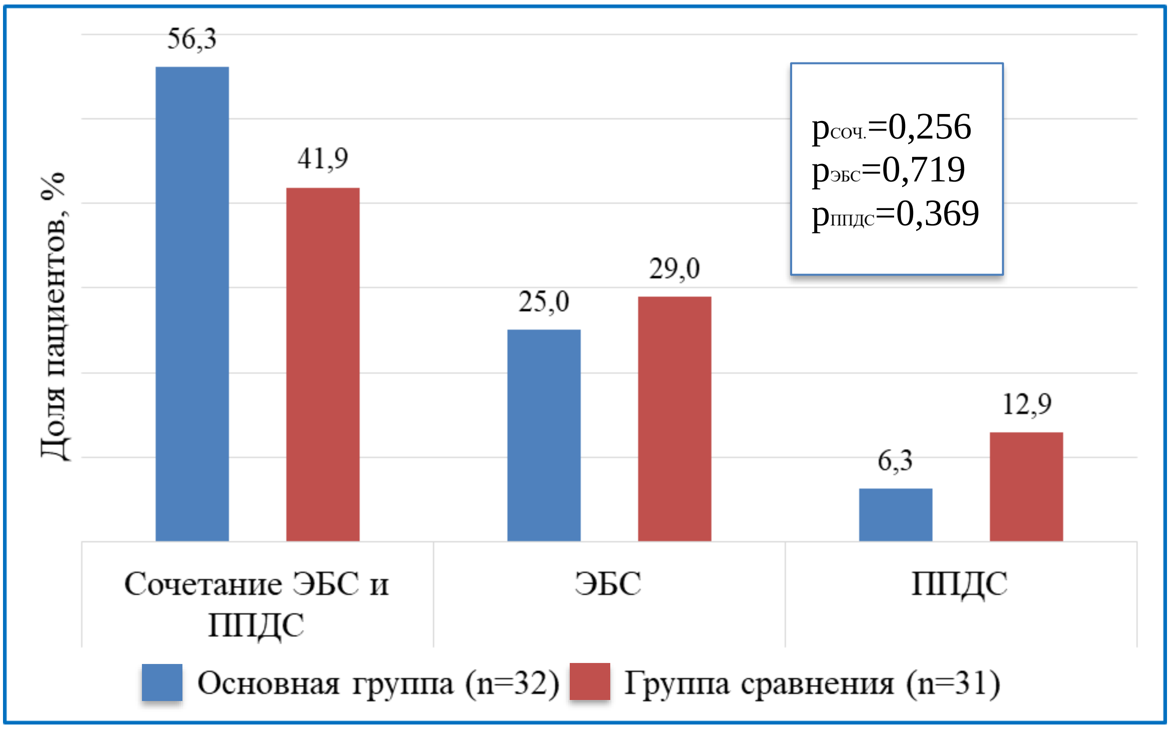

Рисунок 8 – Частота встречаемости клинических вариантов диспепсии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, среди пациентов, %

Примечание: $p_{соч}$ – уровень достоверности различий между группами для сочетанной формы диспепсии, $p_{ЭБС}$ – уровень достоверности различий между группами для ЭБС, $p_{ППДС}$ – уровень достоверности различий между группами для ППДС.

Распределение ГЭРБ по формам было следующим: у 11 пациентов выявлен РЭ А степени по Лос-Анджелесской классификации, у 1 пациента выявлен РЭ B степени по Лос-Анджелесской классификации. У 5 пациентов диагностирована НЭРБ, из них у 1 пациента с внепищеводными проявлениями (см. Клиническое наблюдение №2).

НАЖБП диагностирована у 3 мужчин и у 3 женщин, во всех случаях была ассоциирована с избыточной массой тела, у 2 мужчин и 1 женщины была выявлена в сочетании с ГБ 1 степени, у 2 женщин – с ЖКБ. ГБ была выявлена у 2 мужчин и у 3 женщин, у всех пациентов артериальная гипертензия соответствовала 1 степени тяжести. ЛДЖ имел место у 1 мужчины (см. Клиническое наблюдение №1) и 3 женщин. ЖКБ была выявлена у 2 женщин, в обоих случаях диагностировано латентное камненосительство. БА диагностирована у 1 женщины, интермиттирующая.

Среди субъективных симптомов, беспокоящих пациентов до начала терапии, преобладали эпигастральная боль (у 48 больных, 76,2%) и вздутие живота (у 41 больного, 65,1%). Частота встречаемости всех жалоб, предъявляемых пациентами, представлена на рисунке 9.

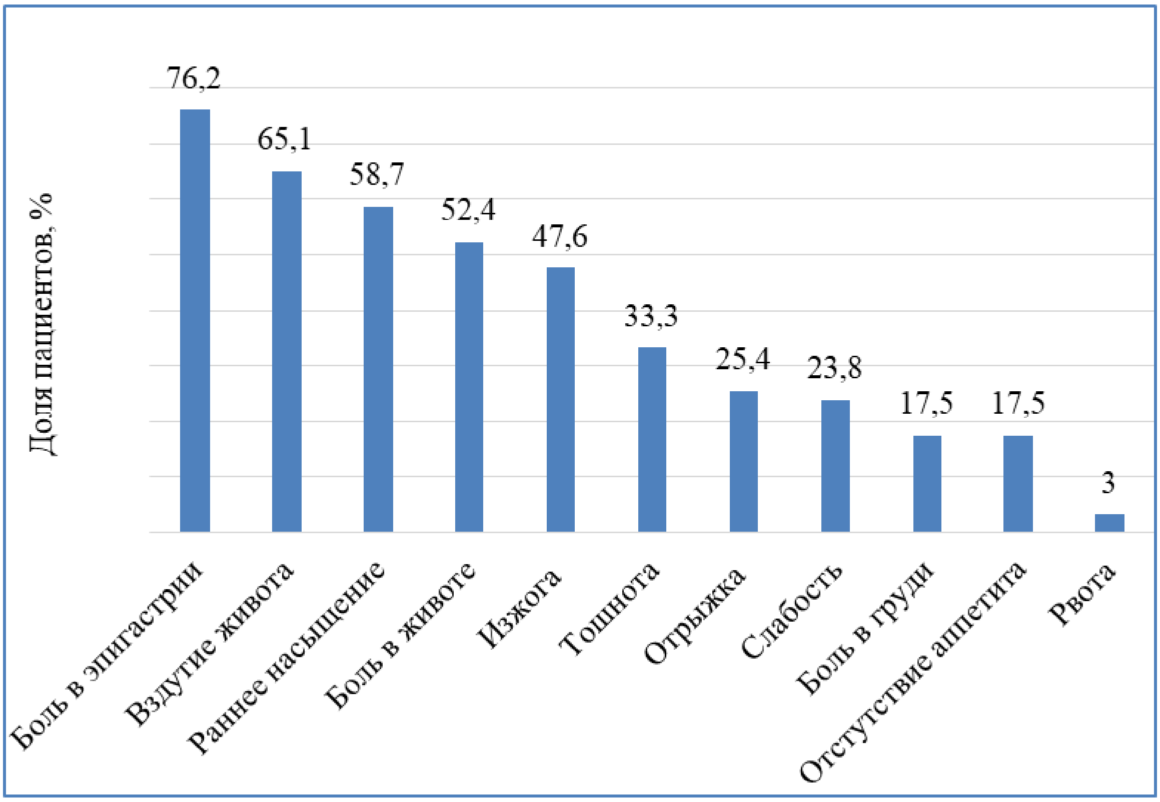

Рисунок 9 – Частота встречаемости субъективных симптомов среди пациентов 3 этапа исследования, %

Частота встречаемости и выраженность в баллах по шкале GIS жалоб пациентов основной группы и группы сравнения до начала терапии представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Диспепсические жалобы пациентов до начала терапии

Субъективный симптом	Основная группа, n=32		Группа сравнения, n=31		Достоверность различий	
	Частота, абс.(%) (1)	Балл GIS, Me±IQR (2)	Частота, абс.(%) (3)	Балл GIS, Me±IQR (4)	$p_{1,3}$	$p_{2,4}$
Боль в эпигастрии	26 (81,3)	2,0±0,6	22 (71,0)	2,0±1,5	0,339	1,0
Вздутие живота	22 (68,8)	2,0±1,5	19 (61,3)	1,0±1,3	0,535	0,616
Чувство раннего насыщения	20 (62,5)	1,5±1,5	17 (54,8)	1,0±1,0	0,537	0,782
Спастические боли в животе	18 (56,3)	1,0±1,0	15 (48,4)	0,0±1,0	0,533	0,409
Изжога	16 (50,0)	2,5±1,1	14 (45,2)	2,0±1,8	0,701	0,831
Тошнота	13 (40,6)	0,0±0,5	8 (25,8)	0,0±0,3	0,213	1,0
Отсутствие аппетита	10 (31,9)	0,0±0,5	1 (3,2)	0	0,004	1,0
Некардиальная боль в груди	9 (28,1)	0,0±0,5	2 (6,5)	0	0,024	1,0
Отрыжка	8 (25,0)	2,5±1,1	8 (25,8)	2,0±1,8	0,942	0,813
Чувство слабости	7 (21,9)	0	8 (25,8)	0,0±0,3	0,715	1,0
Рвота	2 (6,3)	0	0 (0)	0	0,158	1,0
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0%, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.						

Среди объективных признаков, выявленных при непосредственном обследовании больного, ведущим явился болевой синдром, выявляемый пальпаторно в эпигастральной области живота (у 41 больного, 65,1%) и в околопупочной области (у 37 больных, 58,7%), данные представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Объективные симптомы пациентов до начала терапии, n (%)

Объективный симптом	Все пациенты, n=63	Основная группа, n=32 (1)	Группа сравнения, n=31 (2)	$p_{1,2}$
Болезненность в эпигастральной области живота при пальпации	41 (65,1)	22 (68,8)	19 (61,3)	0,535
Болезненность в околопупочной области живота при пальпации	37 (58,7)	19 (59,4)	18 (58,1)	0,916
Избыточный вес	15 (23,8)	8 (25,0)	7 (22,6)	0,882
Налет на языке	9 (14,3)	5 (15,6)	4 (12,9)	0,758
Галитоз	5 (7,9)	2 (6,3)	3 (9,7)	0,615
Бледность кожных покровов	3 (4,7)	1 (3,1)	2 (6,5)	0,536
Артериальная гипертензия	3 (4,7)	1 (3,1)	2 (6,5)	0,536
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0%, вследствие наличия нескольких патологических состояний у одного человека.				

Исключение ишемического генеза боли в груди производилось посредством расспроса о провоцирующем факторе боли (отсутствие связи с физической нагрузкой, длительность болевого приступа более 20 минут, возникновение преимущественно после приема пищи и купирование антацидами, альгинатами или ИПП), сбора коронарного анамнеза, регистрации ЭКГ и анализа данных суточной рН-импедансометрии.

В основной группе пациентов итоговый балл по шкале GIS составил 8,5 ± 4,9 балла, в группе сравнения – 7,0 ± 1,8 баллов, различия не достоверны (p=0,775).

Таким образом, демографические характеристики, объективный статус, исходные клинические проявления основного и сопутствующих заболеваний у пациентов основной группы и группы сравнения достоверно не отличались.

Пациенты основной группы получали оптимизированную ЭТ по схеме рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней, а также постбиотик *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* 1 капсула 2 раза в сутки в течение 14 дней, с дальнейшим продолжением приема *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* в той же дозировке на 28 дней. Пациенты группы сравнения получали стандартную ЭТ по схеме рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки и висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

В течение периода лечения 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 относительный риск развития НЯ вдвое – ОР 0,505; 95% ДИ: 0,309–0,828.

Среди НЯ пациенты как основной, так и группы сравнения, чаще всего отмечали тошноту – 7 (21,9%) и 18 (58,1%) человек, соответственно. Стоит отметить, что в основной группе тяжесть НЯ была достоверно ниже, чем в группе сравнения: медиана выраженности НЯ в баллах по ВАШ составила 0 ± 0,6 балла против 3 ± 1,8 баллов, p=0,0001. Сравнительный анализ спектра и выраженности НЯ терапии в группах пациентов представлен в таблице 4.5 и на рисунке 10.

Таблица 4.5 – Частота НЯ на фоне терапии, сравнение между группами, 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)

Продолжение таблицы 4.5

НЯ	Все пациенты, n=63	Основная группа, n=32 (1)	Группа сравнения, n=31 (2)	$p_{1,2}$	ОР (95% ДИ)
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	-

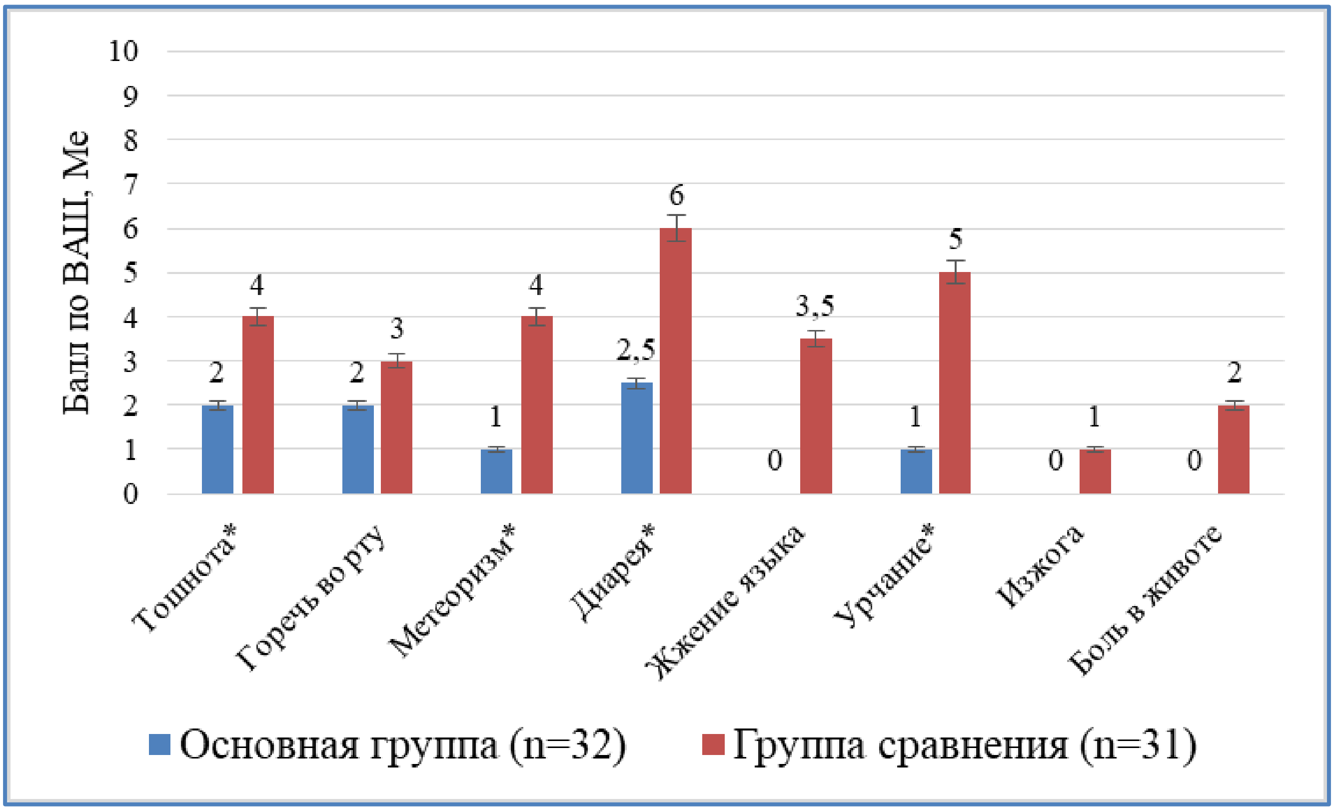

Рисунок 10 – Выраженность НЯ в баллах по ВАШ в группах пациентов

Примечание: * – p<0,05, различия достоверны

При рассмотрении факторов со стороны пациента, потенциально оказывающих влияние на безопасность ЭТ инфекции *H. pylori* проанализированы: пол, возраст, наличие избыточной массы тела, данные представлены в таблице 4.6. Достоверно повышала риск развития НЯ ЭТ избыточная масса тела у пациентов независимо от получаемой схемы лечения.

Таблица 4.6 – Влияние различных факторов на риск развития НЯ ЭТ, n (%)

Показатель	Пациенты с НЯ, n=35	Пациенты без НЯ, n=28	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
Пол					
Мужчины, n=36	18 (51,4)	18 (64,3)	0,306	1,050	0,79 (0,51–1,23)
Женщины, n=27	17 (48,6)	10 (35,7)			
Возрастная группа					
От 19 до 40 лет n=31	18 (51,4)	13 (46,4)	0,694	0,156	1,09 (0,70–1,70)
От 41 до 70 лет n=32	17 (48,6)	15 (53,6)			
Наличие избыточной массы тела					
ИМТ<25 кг/м² n=48	23 (65,7)	25 (89,3)	0,03	4,764	1,67 (1,13–2,46)
ИМТ>25 кг/м² n=15	12 (34,3)	3 (10,7)			

Лабораторная эффективность ЭТ инфекции *H. pylori*, оцениваемая по результатам 13С-УДТ на визите 4, достигнута у 55 (87,3%) пациентов, включенных в исследование на 3 этапе. В основной группе пациентов ЭТ эффективна у 31 человека (96,9%), в группе сравнения – у 24 (77,4%) пациентов, $\chi2$ = 5,376, p=0,021, ОР 1,25; 95% ДИ: 1,024–1,528.

Динамика субъективных клинических проявлений на фоне терапии в группах пациентов представлена в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – 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 симптомов у одного человека.							

При сопоставлении показателей клинической эффективности оптимизированной и стандартной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* обнаружено, что 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. Использование оптимизированной схемы лечения инфекции *H. pylori* втрое повышало вероятность полного исчезновения симптомов по шкале GIS – ОР 2,906; 95% ДИ: 1,050–8,044.

Важно отметить, что клинического ухудшения симптомов ГЭРБ после эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* не было выявлено ни у одного пациента, 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.

При анализе объективных симптомов, выявленных при непосредственном обследовании больных основной группы и группы сравнения после лечения, обнаружена положительная динамика для симптомов со стороны пищеварительной системы (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Динамика объективных симптомов на фоне терапии, сравнение между группами, n (%)

Объективный симптом	Основная группа, n=32		Группа сравнения, n=31		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (3)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{2,4}$
Болезненность в эпигастральной области живота при пальпации	22 (68,8)	2 (6,3)	19 (61,3)	6 (19,4)	<0,001	0,001	0,119
Болезненность в околопупочной области живота при пальпации	19 (59,4)	4 (12,5)	18 (58,1)	10 (3,2)	<0,001	0,042	0,06

Продолжение таблицы 4.8

Объективный симптом	Основная группа, n=32		Группа сравнения, n=31		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (3)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{2,4}$
Налет на языке	5 (15,6)	2 (6,3)	4 (12,9)	2 (6,5)	0,23	0,391	0,974
Галитоз	2 (6,3)	0 (0)	3 (9,7)	0 (0)	0,151	0,076	1,0

При сравнительном анализе лабораторных показателей, отражающих состояние обмена железа у пациентов до и после проведения ЭТ, обнаружено, что вне зависимости от группы терапии при успешной эрадикации инфекции *H. pylori* достоверно повышался уровень железа сыворотки крови, а также присутствовала тенденция к повышению гемоглобина, эритроцитарных индексов и ферритина сыворотки крови, однако, различия не обладали достаточной статистической значимостью (таблица 4.9).

Приверженность к терапии среди пациентов 3 этапа исследования была оптимальной у 52 (82,5%), удовлетворительной – у 11 (17,5%) человек, частичной и плохой комплаентность не была ни у одного больного. При сравнении уровня комплаентности между группами пациентов выявлено достоверно большее количество больных с оптимальной приверженностью к терапии среди пациентов, получавших оптимизированную схему ЭТ *H. pylori* – 31 (96,9%) против 21 (67,7%) человека, $\chi2 = 9,273$, p=0,003, ОР 1,43; 95% ДИ: 1,113–1,838.

При анализе влияния переносимости ЭТ на комплаентность пациентов обнаружено, 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, $\chi2 = 10,662$, p=0,002.

Таблица 4.9 – Динамика лабораторных показателей обмена железа 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

Рассматривая факторы со стороны пациента, потенциально оказывающие влияние на лабораторную эффективность ЭТ инфекции *H. pylori*, проанализированы: возраст, наличие избыточной массы тела (>25 кг/м²), комплаентность и состояние кислотообразования в желудке, достоверно влияли только приверженность к терапии и гиперацидность (таблица 4.10).

Таким образом, использование оптимизированной схемы с включением постбиотика *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* позволило повысить лабораторную эффективность ЭТ инфекции *H. pylori* на 19,5% (ОР 1,25; 95% ДИ: 1,024–1,528; $\chi2 = 5,376$, p=0,021) и достичь положительной клинической динамики после лечения инфекции *H. pylori* на 24,6% чаще (ОР 2,906; 95% ДИ: 1,050–8,044; $\chi2 = 5,028$, p=0,025).

В группе пациентов, получающих оптимизированную схему ЭТ инфекции *H. pylori* частота НЯ была ниже на 36,7% (ОР 0,505; 95% ДИ: 0,309–0,828; $\chi2 = 8,586$, p=0,004), а комплаентность была оптимальной на 29,2% чаще (ОР 1,43; 95% ДИ: 1,113 – 1,838; $\chi2 = 9,273$, p=0,003). Оптимизированная схема ЭТ инфекции *H. pylori* оказывала достоверное влияния на снижение риска таких НЯ, как метеоризм (ОР 0,22; 95% ДИ: 0,05–0,92; p=0,018), диарея (ОР 0,29; 95% ДИ: 0,09–0,96; p=0,025) и тошнота (ОР 0,38; 95% ДИ: 0,18–0,78; p=0,004).

Таблица 4.10 – Влияние различных факторов на эффективность ЭТ, n (%)

Показатель	ЭТ эффективна, n=55	ЭТ не эффективна, n=8	p	χ^2	ОР (95% ДИ)
Комплаентность					
Оптимальная, n=52 Удовлетворительная, n=11	51 (92,7) 4 (7,3)	1 (12,5) 7 (87,5)	<0,001	31,192	2,697 (1,233–5,90)
Возрастная группа					
От 19 до 40 лет, n=31 От 41 до 70 лет, n=32	27 (49,1) 28 (50,9)	4 (50,0) 4 (50,0)	0,962	0,002	1,09 (0,70–1,70)
Наличие избыточной массы тела					
ИМТ<25 кг/м², n=48 ИМТ>25 кг/м², n=15	41 (74,5) 14 (25,5)	7 (87,5) 1 (12,5)	0,422	0,646	0,915 (0,765–1,094)
Состояние кислотообразования в теле желудка					
Нормацидность, n=43 Гиперацидность, n=20	41 (74,6) 14 (25,4)	2 (25,0) 6 (75,0)	0,005	7,912	1,362 (1,015–1,828)

Наличие НЯ ЭТ достоверно снижало комплаентность пациентов ($\chi2$ = 10,662, p=0,002), которая в свою очередь оказывала достоверное негативное влияние на эффективность лечения инфекции *H. pylori* ($\chi2$ = 31,192, p<0,001). Продемонстрировано негативное влияние гиперацидности на эффективность лечения хеликобактерной инфекции (ОР 1,362; 95% ДИ: 1,015–1,828; $\chi2$ = 7,912, p=0,005). Независимо от варианта получаемой схемы ЭТ наибольшее влияние на риск развития НЯ из числа факторов, зависящих от пациента, оказывала избыточная масса тела (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,13–2,46; $\chi2$ = 4,764, p=0,03).

Клинического ухудшения течения ГЭРБ после эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* не было выявлено ни у одного пациента, обнаружено достоверное снижение выраженности симптомов рефлюкса в основной группе пациентов (изжоги, p=0,009, отрыжки, p=0,039, некардиальной боли в грудной клетке, p=0,002).

Продемонстрировано достоверное влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на повышение уровня 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, дополненную препаратами висмута (p=0,044).

Клиническое наблюдение №1

Мужчина М., 36 лет, обратился на консультативный приём к врачу-терапевту на базе Кафедры факультетской терапии и гериатрии УГМУ в ГБУЗ СО «ЦГБ №7».

Жалобы на момент осмотра на слабость, снижение работоспособности и сонливость в течение месяца.

Анамнез заболевания: считает себя больным с октября 2021 года, когда впервые появились вышеописанные симптомы. Обратился к терапевту по месту жительства, проходил общеклиническое обследование, отклонений выявлено не было, рекомендован курс поливитаминов, гигиена труда и отдыха, консультация психотерапевта. Мероприятия выполнил, отмечал умеренный положительный эффект. Повторно обратился за медицинской помощью в апреле 2022 года, по результатам обследования диагностирован латентный железодефицит, получал терапию препаратами железа (железа III-валентного гидроксид полимальтозат) для перорального приёма в течение 2 месяцев, эффект положительный, переносимость удовлетворительная (беспокоила тошнота в течение первых 2 недель). Спустя 3 месяца после прекращения приёма препаратов железа слабость и апатия возобновились, через месяц обратился за медицинской помощью в «Центральную городскую больницу №7».

Дополнительный расспрос: отмечает снижение либидо; тошноту и умеренную боль в эпигастральной области после приёма пищи 1-2 раза в неделю.

Анамнез жизни: родился в Дагестане, в полной семье, с 17 лет проживает в г. Екатеринбурге. Образование высшее юридическое, работает по профессии в частной организации. Не курит сигареты и иные системы потребления никотина, употребляет алкогольные напитки – не крепкие, 1-2 раза в месяц, наркотические препараты не употребляет. Проживает в благоустроенном жилье, питается 3-4 раза в день, разнообразно, специальных диет не соблюдает. Гепатиты, ВИЧ, венерические инфекции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Травм, гемотрансфузий, операций не было. Донорство крови отрицает. Наследственность не отягощена.

Данные физикального обследования: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ=22,5 кг/м^2. Щитовидная железа не увеличена. Суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы. В легких везикулярное дыхание, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы отсутствуют. АД 110/70 мм рт ст. Пульс 78 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Язык без налета, влажный. Зев чистый. Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по Курлову (0) 9 х 8 х 6 см, край не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул ежедневно, оформленный, мочеиспускание без особенностей.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования:

ОАК: гемоглобин (131 г/л) и другие показатели в пределах референсных значений, ОАМ без отклонений. Исследование крови на антитела к ВИЧ, anti-HCV-total, anti-HBs – отрицательно. Биохимический анализ крови: общий холестерин – 4,2 ммоль/л, мочевина – 5,4 ммоль/л, креатинин – 97,4 мкмоль/л, общий белок – 74,2 г/л, СРБ – 0,5 мг/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, билирубин общий – 17,5 мкмоль/л, АЛТ – 12,4 Ед/л, АСТ – 13,3 Ед/л, ЩФ – 59,6 Ед/л, ГГТП – 11 Ед/л, железо – 10,51 мкмоль/л, ферритин снижен – 9,2 мкг/л. Уровень витамина 25(OH)D сыворотки крови, ТТГ, Т3, Т4 в пределах референсных значений. Исследование крови на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе < 20 Ед/мл. SARS-CoV-2 в отделяемом носоглотки – отрицательно.

Скрининговое исследование на выявление возбудителей кишечных паразитозов (лямблиоза, амебиаза, бластоцистной инвазии, криптоспоридиоза, изоспороза) методом ПЦР кала – отрицательно. Скрининговое исследование на возбудителей гельминтозов (энтеробиоза, аскаридоза, дифиллоботриоза, описторхоза, тениоза) методом ПЦР кала – отрицательно. Анализ кала на скрытую кровь – отрицательно, фекальный кальпротектин – 43,6 мкг/гр.

УЗИ ОБП и почек – доступные осмотру органы без признаков органической патологии. УЗИ щитовидной железы – патологии не выявлено. УЗИ сердца – данных за нарушение внутрисердечной гемодинамики нет. ЭКГ – ритм синусовый, с частотой 76 в минуту. КТ органов брюшной полости и малого таза – органы брюшной полости и почки без патологии. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Колоноскопия – слизистая оболочка на доступных осмотру участках без органической патологии.

ЭГДС с биопсией СОЖ по OLGA – эритематозная гастропатия тела желудка и антрального отдела. Результат морфологического исследования биоптатов СОЖ – в собственной пластинке слизистой определяется диффузная плотная инфильтрация смешанного характера. *H. pylori* – выраженное обсеменение. По OLGA – Хронический хеликобактер-ассоциированный гастрит III степени, II стадии.

Опросник GIS – 8 баллов, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [32] – 3 балла тревоги и 4 балла депрессии.

Диагноз:

H. pylori-ассоциированный ХГ, по OLGA – III степени, II стадии.

Латентный дефицит железа.

Пациенту рекомендована ЭТ по схеме: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней. К основной терапии пациенту предоставлена обучающая информация о патологических процессах при хеликобактериозе, предоставлен дневник самоконтроля за приемом препаратов. Препараты железа в соответствии с протоколом исследования на 3 этапе не назначались.

Через 4 месяца от начала ЭТ самочувствие пациента улучшилось, жалоб активно не предъявлял. Переносимость ЭТ: беспокоили НЯ в виде метеоризма на 4 по ВАШ и тошноты на 6 по ВАШ в течение первых трех дней лечения. Комплаентность была оптимальной, пациент принял более 90% от общего количества назначенных таблеток. Сумма баллов по шкале GIS после терапии – 0. Физикальное обследование без особенностей, ИМТ=22,9 кг/м^2.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК, ОАМ в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови: железо повысилось с 10,51 до 15,6 мкмоль/л, ферритин – с 9,2 до 12,8 мкг/л. Эффективность ЭТ, оцениваеиая посредством 13С-УДТ, достигнута.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует повышение уровня сывороточного железа и ферритина после успешного лечения инфекции *H. pylori* у пациента с латентным дефицитом железа неясного генеза и *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом без назначения терапии железом.

Клиническое наблюдение №2

Мужчина Б., 31 год, направлен на консультативный приём к врачу-терапевту на базе Кафедры факультетской терапии и гериатрии Уральского государственного медицинского университета из Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

Жалобы на момент осмотра на малопродуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой, отхождение мокроты затруднено. Кашель не зависит от времени суток, переохлаждения, физической нагрузки, изменения положения тела в пространстве или эмоционального перенапряжения, беспокоит постоянно в течение 2 недель, периодически возникает в течение полугода.

Анамнез заболевания: считает себя больным с декабря 2013 года, когда была диагностирована внебольничная нижнедолевая правосторонняя пневмония, осложненная плевритом, проходил лечение по месту жительства, эффект положительный. В дальнейшем симптомы со стороны дыхательной системы не беспокоили, но пациент по собственной инициативе периодически проходил КТ ОГК: в феврале 2014 года, выявлена КТ-картина инфильтративных изменений в 5-ом, 9-ом, 10-ом сегментах правого легкого; в июле 2015 года, выявлена КТ-картина фиброзных изменений в базальных отделах правого легкого; в декабре 2020 года, во всех отделах легких множественные участки по типу «матового стекла».

В феврале 2022 года перенес новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную на основании выявления РНК SARS-CoV-2 в отделяемом носоглотки, клинически - легкое течение, при проведении КТ ОГК выявлено уплотнение в верхней доле правого легкого. При контрольном исследовании в марте 2022 – регресс участков, выявленных в 2020 году и в феврале 2022 года, новый протяженный участок «матового стекла» во 2 сегменте правого легкого (Рисунок 11). Для обследования госпитализирован в Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии с диагнозом интерстициальная легочная болезнь неуточненная.

Дополнительный расспрос: в течение нескольких лет беспокоит изжога 2-3 раза в неделю, купирует раствором соды или употреблением молока.

Анамнез жизни: родился и проживает в ХМАО-Югре, г. Пыть-Ях, в полной семье. Образование среднее специальное, работает в лесотехнической промышленности посменно, выполняет функции стропальщика, слесаря-ремонтника. С юности занимается греко-римской борьбой 2-3 раза в неделю,

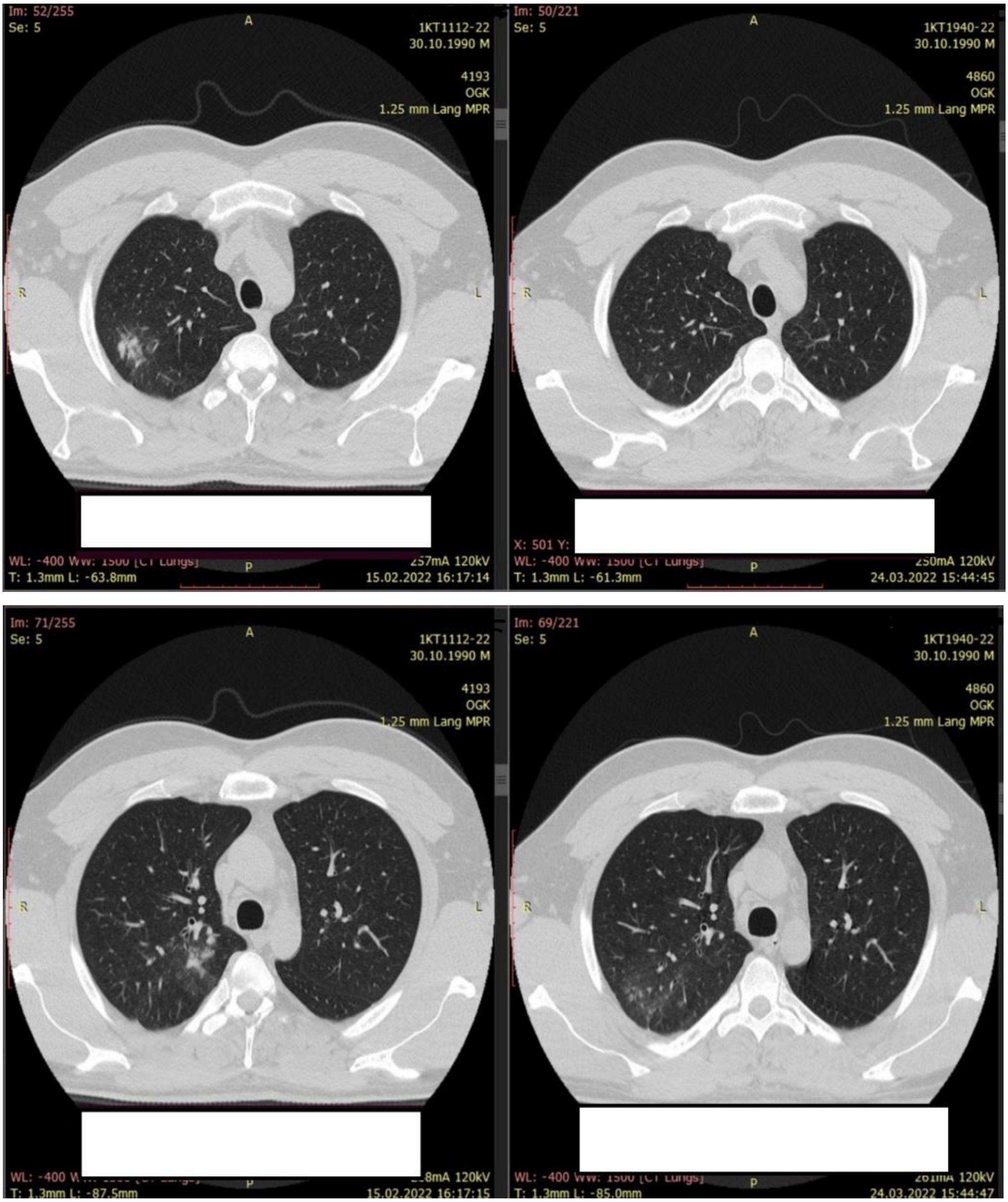

Рисунок 11 – Динамика КТ-ОГК февраль – март 2022 года

в процессе тренировок испытывает сильные нагрузки на брюшной пресс. Курит 1-2 сигареты в день, алкогольные напитки, наркотические препараты не употребляет. Проживает в благоустроенном жилье, питается 2 раза в день – после пробуждения пьет кофе, на ночь – обильный приём пищи. Гепатиты, ВИЧ, венерические инфекции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Травмы – вывих плечевого сустава, перелом носа; операции – тонзиллэктомия, септопластика, герниопластика паховой грыжи. Гемотрансфузий не было, наследственность не отягощена.

Данные физикального обследования: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ=29,9 кг/м². Щитовидная железа не увеличена. Суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких везикулярное дыхание, ослаблено в области базальных отделов справа, ЧДД 18 в минуту. Сатурация O_2 – 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Шумы отсутствуют. АД 127/80 мм рт ст. Пульс 70 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Язык влажный, слегка обложен налётом. Зев чистый. Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по Курлову (0) 10 x 8 x 7 см, край не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул ежедневно, оформленный, мочеиспускание нормальное.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования:

ОАК, биохимическое исследование крови, ОАМ, СРБ, антинуклеарный фактор в пределах референсных значений. Исследование крови на антитела к ВИЧ, anti-HCV-total, anti-HBs – отрицательно. Посев мокроты – роста нет, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном – отрицательно. Скрининговое исследование на выявление возбудителей кишечных паразитозов (лямблиоза, амебиаза, бластоцистной инвазии, криптоспоридиоза, изоспороза) методом ПЦР кала – отрицательно. Скрининговое исследование на возбудителей гельминтозов (энтеробиоза, аскаридоза, дифиллоботриоза, описторхоза, тениоза) методом ПЦР кала – отрицательно.

УЗИ ОБП – доступные осмотру органы без признаков органической патологии. УЗИ сердца – данных за нарушение внутрисердечной гемодинамики нет. ЭКГ – ритм синусовый, с частотой 66 в минуту. КТ ОГК от апреля 2022 г. – регресс всех участков, выявленных ранее, участок по типу «матового стекла» в медиальных отделах 1 сегмента правого легкого. Спирография – отклонений не выявлено. SARS-CoV-2 в отделяемом носоглотки – отрицательно. Фибробронхоскопия с биопсией – слизистая оболочка трахеи и бронхов на доступных осмотру участках без органической патологии. Морфологическое исследование микропрепарата тканей трахеи и бронхов – в мазке крупные пласты клеток неизмененного бронхиального эпителия, скопления лимфоцитов, плазмоцитов, единичные эритроциты. ЭГДС с биопсией СОЖ по OLGA – СГПОД. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Гастропатия антрального отдела. Дуоденогастральный рефлюкс. Результат морфологического исследования биоптатов СОЖ – в собственной пластинке слизистой определяется диффузная плотная инфильтрация смешанного характера. Признаков метаплазии и дисплазии нет. *H. pylori* – выраженное обсеменение и адгезивные формы. По OLGA – Хронический хеликобактер-ассоциированный гастрит III степени, I стадии. Суточная pH-импедансометрия – гиперацидное состояние (pH в кардиальном отделе желудка=1,4). ГЭР кислый тяжелая степень (коэффициент De Meester=180.95 (норма до 14,72)). Значительное увеличение времени химического клиренса пищевода. Установлена связь симптома «кашель» с рефлюксами по данным импедансометрии (индекс симптома=50%, вероятность ассоциации симптома=88,4%). Опросник GIS – 5 баллов.

Диагноз:

Неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводными проявлениями (внебольничная аспирационная пневмония верхней доли правого легкого, нетяжелое течение, ДН 0).

H. pylori-ассоциированный ХГ, по OLGA - III степени, I стадии.

С учетом современных подходов к лечению пациентов с коморбидностью инфекции *H. pylori* и ГЭРБ, принято решение о назначении ЭТ ввиду планируемого назначения ИПП на длительный срок. Рекомендована оптимизированная ЭТ по схеме: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней, постбиотик *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* 1 капсула 2 раза в сутки в течение 14 дней, с дальнейшим продолжением приема рабепразола 20 мг 1 раз в сутки и *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* 1 капсула 2 раза в сутки на 4 недели. В дальнейшем при изжоге рекомендован приём по потребности рабпразола 10 мг.

К основной терапии пациенту было предложено соблюдение диеты: питание регулярное небольшими порциями 4-5 раз в день, ограничение суточной калорийности на 500 ккал с целью снижения веса. Рекомендованы мероприятия по модификации образа жизни – избегать приёмов пищи менее, чем за 2 часа до сна, наклонов и горизонтального положения тела после приёма пищи как минимум в течение 40 минут, сон с возвышенным головным концом кровати, отказ от курения сигарет, избегать нагрузок на брюшной пресс, ношения одежды с тугим поясом, бандажей и корсетов, поднятия тяжестей более 8-10 кг. Также пациенту предоставлена обучающая информация о патологических процессах при хеликобактериозе, предоставлен дневник самоконтроля за приемом препаратов.

Переносимость ЭТ была хорошей, беспокоила легкая тошнота в течение первых дней лечения. Комплаентность была оптимальной, пациент принял более 90% от общего количества назначенных таблеток. Через 2 месяца от начала эрадикационной и антирефлюксной терапии самочувствие пациента улучшилось, жалоб активно не предъявлял. Кашель беспокоить перестал, изжога купирована на второй день терапии, потребности в ИПП после окончания курса лечения не возникало. Сумма баллов по шкале GIS после терапии – 0. Физикальное обследование без особенностей, ИМТ=28,7 кг/м².

КТ ОГК от июня 2022 г.: по сравнению с данными КТ ОГК от 29.04.2022 отмечается полная регрессия участка матового стекла в медиальных отделах 1-го сегмента справа, в других отделах без патологии. Заключение – мигрирующее поражение правого легкого в фазе полной регрессии (Рисунок 12).

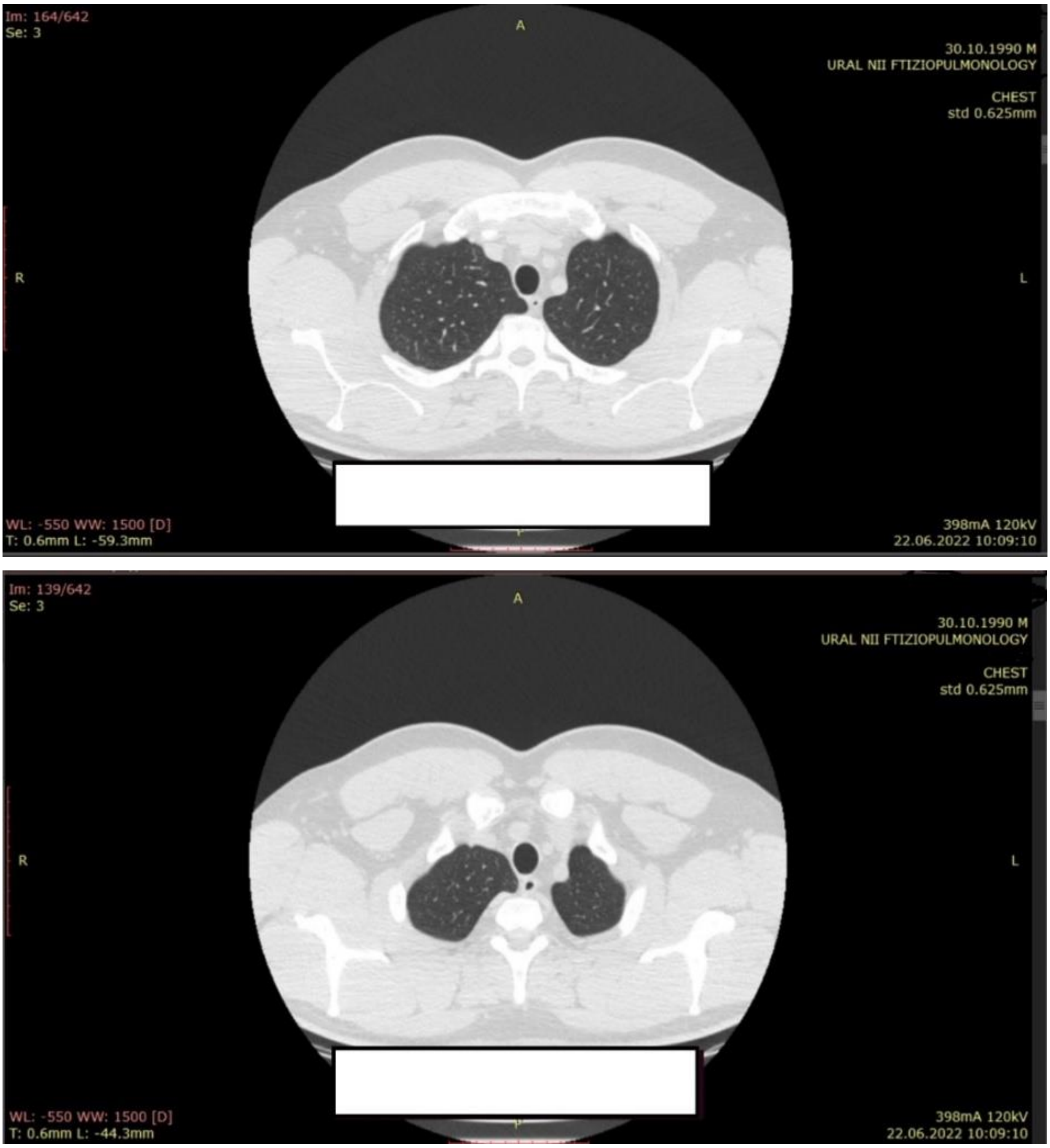

Рисунок 12 – КТ-ОГК после лечения

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК, биохимическое исследование крови, ОАМ в пределах референсных значений. Эффективность ЭТ, оцениваемая посредством 13С-УДТ, достигнута.

Таким образом, примененные меры по оптимизации ЭТ – увеличение длительности терапии до 14 дней, включение в схему препаратов висмута, пробиотика и ИПП с максимальным антисекреторным потенциалом, образовательная работа с пациентом – позволили достигнуть безопасной и эффективной эрадикации инфекции *H. pylori*, необходимой для последующего назначения ИПП пациенту. Достичь купирования пищеводных симптомов рефлюкса удалось на второй день кислотосупрессивной терапии, 2 месяца спустя внепищеводные проявления ГЭРБ полностью регрессировали, что подтверждено клинически и по данным КТ ОГК.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью диссертационной работы стало определение риска развития коморбидных состояний у пациентов амбулаторно-поликлинического звена с *H. pylori*-ассоциированным ХГ и оценка эффективности и безопасности оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori*. Задачи исследования включали определение частоты встречаемости инфекции *H. pylori* у первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена, проживающих в Уральском федеральном округе; ретроспективный анализ структуры сопутствующей патологии и установление риска развития коморбидных состояний у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ; оценку эффективности, безопасности и влияния оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* на течение коморбидных состояний.

Получение актуальных отечественных данных по распространенности обсуждаемой инфекции в популяции необходимо ввиду неоднократно демонстрируемой на международном уровне взаимосвязи между распространенностью *H. pylori* и бытовыми условиями в регионе [66,158]. По мнению M. Zamani et al. (2018) хеликобактериоз является индикатором социально-экономического и медицинского состояния страны, в современных литературных источниках уровень инфицирования жителей России *H. pylori* составляет 78,5-90%, что соответствует уровню стран с низким социально-экономическим статусом [158].

На первом этапе исследования впервые в Уральском федеральном округе оценена распространенность инфекции *H. pylori* – 46,9%, что ниже представленных в современных источниках данных.

Преимуществом данного исследования является использование 13С-УДТ, являющегося «золотым стандартом» диагностики инфекции *H. pylori* в соответствии с актуальными национальными рекомендациями, благодаря высокой диагностической точности, предоставлению информации о текущем хеликобактерном статусе пациента и отсутствию необходимости проведения ЭГДС

[11,12,126]. Однако, в настоящее время 13С-УДТ имеет ряд ограничений: не может быть применен у больных после резекции желудка, пациентов с гипацидностью, на фоне приёма ИПП, антибиотиков и препаратов висмута, а также при нарушении процедуры сбора проб воздуха, при неглубоком выдохе [28], что было учтено при отборе и проведении обследования больных.

Согласно полученным результатам, минимальной частота встречаемости инфекции *H. pylori* была в возрастной группе младше 20 лет – 21,2% обследованных, а максимальной в группе лиц в возрасте от 41 до 60 лет – 55,6%, что побуждает к активному скринингу *H. pylori*-ассоциированного ХГ у пациентов старше 20 лет ввиду интенсивного нарастания показателя распространенности положительного хеликобактерного статуса среди описанных групп обследованных. Полученные нами результаты могут подтверждать принцип зависимости распространенности инфекции *H. pylori* от изменения социально-экономических условий жизни поколения или когорты: при улучшении этих условий (отдельное жилье, повышение образования, улучшение медицинской помощи и т.д.) снижается риск передачи инфекции в когорте [66,81], а также согласуются с международными данными, демонстрирующими нарастание положительного хеликобактерного статуса с возрастом [158].

Согласно международным и отечественным данным, пол значимо не влияет на частоту выявления инфекции *H. pylori* [11]. Данный тезис подтверждает результат нашего исследования: достоверных различий между пациентами мужского и женского пола не выявлено во всех возрастных группах.

По мнению Ивашкина В. Т., в настоящее время данные о распространенности инфекции *H. pylori* среди населения большинства регионов России отсутствуют [13], действительно, в международных и отечественных литературных источниках представлена информация о хеликобактерном статусе жителей северо-западных и юго-восточных регионов [21,29,66,81,94,152].

В настоящем исследовании получены данные, позволяющие заполнить «слепые зоны» на карте распространенности инфекции *H. pylori* среди жителей России (Рисунок 13), в частности, предоставить данные по распространенности хеликобактериоза в Свердловской (47,1%), Челябинской (44,8%), Тюменской (45,9%) и Курганской (53,2%) областях, в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (56,2%), в Ямало-Ненецком автономном округе (49,2%).

Рисунок 13 – Распространенность инфекции *H. pylori* среди жителей различных регионов России, %

Огромный научный и практический интерес к изучаемой инфекции инициировал многочисленные исследования, посвященные коморбидности хеликобактериоза. Общей концепцией, объясняющей внегастральные проявления инфекции *H. pylori*, является нарушение эпителиального барьера СО желудочно-кишечного тракта [141], способствующее перемещению факторов вирулентности бактерии в кровоток с последующим формированием системного воспалительного ответа [85,141].

На втором этапе исследования проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 1223 пациентов: сопутствующие заболевания присутствовали достоверно чаще у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ – на 9,6%. В настоящем исследовании продемонстрировано негативное влияние хеликобактериоза на риск развития НАЖБП (p=0,02), ЖДА (p=0,009) и ЛДЖ (p=0,004) и обратная связь с распространенностью ГЭРБ (p=0,027).

Взаимосвязь инфекции *H. pylori* и НАЖБП показана в клиническом наблюдении пациентки 44 лет, в биоптате печени которой M. Cindoruk et al. (2008) обнаружили фрагмент генома бактерии [101]. В дальнейшем ряд авторов подчеркивали значение инфекции *H. pylori* как независимого фактора риска НАЖБП и рассматривали ЭТ инфекции *H. pylori* в качестве новой терапевтической стратегии для пациентов с коморбидностью НАЖБП и *H. pylori*-ассоциированного ХГ [38,59,112,160].

В нашем исследовании не было обнаружено достоверных различий во встречаемости избыточной массы тела и ожирения, ГБ, СД 1 и 2 типа, ХОБЛ, БА, ЖКБ, СРК, ХЗ и гипотиреоза в зависимости от хеликобактерного статуса пациента. Однако, присутствовала тенденция к увеличению частоты избыточной массы тела и ожирения, ХОБЛ, СД, ГБ, ЖКБ и ХЗ у больных хеликобактериозом, что согласуется с международными и отечественными данными [24,39,90,168,175].

В рамках второго этапа исследования определялось влияние *H. pylori*-ассоциированного ХГ на риск развития ЖДС у взрослых пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В исследуемой группе пациентов ЛДЖ имел каждый пятый обследованный, ЖДА встречалась чаще – у каждого четвертого обследованного, что соответствует среднему уровню распространенности ЖДС по мнению экспертов ВОЗ [107].

Наличие *H. pylori*-ассоциированного ХГ оказывало достоверное негативное влияние на риск развития ЖДС: повышало риск развития ЖДА в 1,8 раза, риск развития ЛДЖ в 2,2 раза. Были продемонстрированы различия в среднем уровне гемоглобина, эритроцитарных индексов, железа сыворотки и ферритина между пациентами в зависимости от статуса хеликобактерной инфекции, достоверных различий по полу и возрасту между группами пациентов не было. При отборе пациентов нами были исключены такие причины железодефицита, как 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, анемия хронического заболевания, онкологические заболевания в анамнезе и на момент включения в исследование, беременность и лактация, а также другие причины гастрита - аутоиммунный, вызванный лекарственными препаратами, алкогольный, лимфоцитарный, эозинофильный, связанный с саркоидозом, васкулитом, амилоидозом, болезнью Крона и болезнью Менетрие.

В недавнем корейском исследовании 281 взрослого пациента амбулаторно-поликлинического звена учёные получили схожие результаты: хеликобактерная инфекция повышала риск развития ЖДС втрое, у больных с обсуждаемой инфекцией средние уровни гемоглобина и ферритина были достоверно ниже [89]. Ограничением исследования было использование в качестве основного метода для выявления хеликобактериоза БУТ, обладающего недостаточной диагностической точностью. Отмечена роль атрофии СОЖ в генезе нарушений адсорбции железа, однако в исследовании не определен профиль серологических маркеров атрофии. В настоящем исследовании для выявления инфекции *H. pylori* использовался 13С-УДТ и тест-система «Гастропанель».

Механизмы, лежащие в основе связи между инфекцией *H. pylori* и дефицитом железа, еще полностью не изучены. Наиболее очевидным механизмом, вызывающим ЖДА у пациентов с положительным хеликобактерным статусом, является конкуренция за пищевое железо: *H. pylori* требует более высоких концентраций неорганического железа и цинка, чем другие патогены для роста in vitro, белок CagA способен поглощать железо из интерстициального голотрансферрина [48,127]. В литературе обсуждается снижение секреции желудочного сока при развитии атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и последующее снижение абсорбции железа [89], потеря железа через желудочно-кишечный тракт из-за воспалительного повреждения слизистой оболочки, а также увеличение синтеза гепсидина в печени, влияющего на всасывание железа из энтероцитов по механизму отрицательной обратной связи [49,98].

В настоящем исследовании определено влияние атрофии СОЖ, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, выявляемой на основании серологической диагностики с помощью тест-системы «Гастропанель», на обмен железа у амбулаторно-поликлинических пациентов. Преимуществом используемой тест-системы является высокая специфичность используемых биомаркеров: уровень гастрина-17 в крови отражает структуру и функцию слизистой оболочки антрального отдела желудка, повышение базального уровня гастрина-17 наблюдается при снижении кислотопродукции (гипоацидный желудок вследствие приема ИПП или атрофии, ограниченной только слизистой оболочкой тела желудка), снижение - при развитии атрофии в антральном отделе вследствие исчезновения G-клеток. Соотношение пепсиногена I к пепсиногену II снижается ниже 3 при атрофии тела желудка [78].

В соответствии с полученными результатами, атрофия СОЖ достоверно повышала ОР развития ЖДС в 1,5 раза, и, в частности, ЖДА в 1,7 раза, что может быть объяснено снижением секреции желудочного сока при развитии атрофии СОЖ, ассоциированной с *H. pylori*, и последующим снижением абсорбции железа.

Более того, средний уровень базального гастрина-17 у пациентов с ЖДА был достоверно ниже, чем у больных без анемии, что может свидетельствовать о ведущей патогенетической роли специфической для инфекции *H. pylori* топографии атрофического гастрита (в антральном отделе желудка) в развитии железодефицитных состояний у пациентов, включенных в настоящее исследование. S. Kovac et al. в ряде работ продемонстрировали важную непосредственную роль гастринов в кроветворении в условиях дефицита железа: на животной модели и в клиническом исследовании обнаружена положительная корреляция между гастрином и уровнями железа и трансферрина сыворотки крови, что потенциально представляет большой интерес, поскольку гастрин является основным стимулятором секреции кислоты, необходимой для оптимального усвоения пищевого железа [77,105].

Особенностью представленной работы является изучение распространенности ГЭРБ у пациентов в зависимости от наличия *H. pylori*-ассоциированного ХГ, хотя в большинстве современных работ исследуют статус инфекции *H. pylori* у больных ГЭРБ [2,37,47,88,93,95,133,135,147]. Данные подходы с нашей точки зрения должны быть взаимно дополняющими.

ГЭРБ встречалась у каждого 10 пациента с синдромом диспепсии, проходившего эндоскопическое обследование. Согласно отечественным и международным данным, распространенность ГЭРБ в популяции составляет от 8,8 до 33,1% [1,16,67]. В настоящем исследовании подтверждено негативное влияние на развитие ГЭРБ таких факторов как мужской пол, избыточная масса тела и курение сигарет, традиционно принимаемых в качестве факторов риска гастроэзофагеального рефлюкса [23].

Продемостририровано достоверное снижение риска развития ГЭРБ у больных *H. pylori*-ассоциированным ХГ. Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, свидетельствующими о «протективной роли» инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ [37,93,95,169]. В мета анализе 20 исследований, посвященном изучению распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, установлено достоверное снижение частоты изучаемой инфекции при ГЭРБ [135]. Протективная роль инфекции *H. pylori* в отношении развития ГЭРБ может быть объяснена несколькими факторами: изменением характера рефлюктата (за счет снижения секреции соляной кислоты при развитии атрофического гастрита [2]), повышением тонуса нижнего пищеводного сфинктера (вследствие увеличения выработки гастрина), индукцией Т-хелперного ответа с последующей модуляцией местного симпатического тонуса и снижением воспаления в слизистой оболочке пищевода [65,97,156].

В настоящем исследовании удалось подтвердить гипотезу о влиянии атрофии СОЖ на снижение риска развития ГЭРБ: выявлено достоверное увеличение относительной частоты хронического атрофического гастрита (I-IV стадии по классификации OLGA) у больных без ГЭРБ.

Тестирование на инфекцию *H. pylori* не входит в стандарты оказания помощи больным ГЭРБ, однако рядом авторов отмечено как метод, целесообразный к проведению при данном заболевании [25], а также при длительном назначении ИПП [10], которые являются основным классом препаратов для лечения ГЭРБ. Отмечено, что конверсия антрального гастрита в пангастрит с преобладанием поражения тела желудка происходит в течение нескольких недель после начала терапии [56] и сохраняется в течение всего периода лечения кислотосупрессивными препаратами [51].

На третьем этапе исследования разработана оптимизированная схема ЭТ инфекции *H. pylori*, оценена ее эффективность и безопасность. Меры оптимизации включали добавление в схему лечения пациентов постбиотика *Lactobacillus reuteri DSM 17648*, элонгацию курса ЭТ до 14 дней, подробное инструктирование пациентов врачом-исследователем о правилах приема препаратов и потенциальных НЯ терапии, предоставление листовки с информацией об инфекции *H. pylori* и влиянии соблюдения врачебных назначений на эффективность терапии. В соответствии с актуальными международными и отечественными рекомендациями при назначении ЭТ всем пациентам, включенными в исследование на третьем этапе, использовался рабепразол – ИПП, обладающий наиболее высоким кислотосупрессивным потенциалом, метаболизм которого не зависит от наличия полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450, препарат висмута [11,18,117].

Использование оптимизированной схемы ЭТ с включением *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* позволило повысить лабораторную эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* на 19,5% и снизить частоту НЯ терапии на 36,7%. Результат настоящего исследования согласуется с опубликованными в 2023 г. Ismail N. et al. данными по итогам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности лечения инфекции *H. pylori* с включением *Lactobacillus reuteri DSM 17648*: пациенты получали стандартную тройную терапию в течение 2 недель, а затем пробиотик или плацебо в течение 4 недель. Эффективность эрадикации достигнута в основной группе пациентов на 22,2% чаще, НЯ развивались на 15,6% реже [137].

В соответствии с градацией Graham D. Y. (2014): эрадикацию следует оценивать, как отличную при достижении эффективности более чем у 95% пациентов, хорошую – у 90-94% пациентов, приемлемую – у 85-89% пациентов, неприемлемую – менее чем у 85% пациентов [83]. Эрадикация *H. pylori* в целом достигнута у 87,3% пациентов 3 этапа исследования, что соответствует приемлемому уровню, причем в основной группе пациентов, получающих оптимизированную схему ЭТ, эффективность эрадикации достигнута у 96,9% и может быть оценена как отличная, а в группе сравнения – лишь у 77,4%, что соответствует низкому уровню.

Полученные эффекты могут быть объяснены как видоспецефическим 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. Указанный механизм может играть определенную роль в разрушении биопленки колонии микроорганизмов и обеспечивать повышение эффективности антибиотиков.

Разработанная оптимизированная схема ЭТ инфекции *H. pylori* оказывала достоверное влияние на снижение риска развития диареи, метеоризма и тошноты. Эффективное снижение НЯ ЭТ, в основном связанных с применением двух антибактериальных препаратов, вероятно, объясняется регуляторным эффектом *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648* на микробиом пациентов, что характерно для широкого спектра пробиотиков и постбиотиков [53,139].

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 препаратов [46,149]. В настоящем исследовании приверженность к лечению была оптимальной у 82,5%, удовлетворительной – 17,5% человек, частичной и плохой комплаентность не была ни у одного больного. Полученные результаты демонстрируют достоверное влияние улучшения переносимости терапии на комплаентность пациентов, оптимальная приверженность к терапии среди пациентов основной группы встречалась на 29,2 % чаще, чем в группе сравнения. Стоит отметить, что ни один пациент в настоящем исследовании не завершил терапию досрочно и/или самостоятельно, что может быть связано с образовательной работой и использованием дневника самоконтроля приема препаратов. Влияние консультирования пациентов на повышение приверженности к терапии и эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* продемонстрировано коллективом отечественных авторов в открытом когортном многоцентровом исследовании 350 пациентов [18].

Гиперсекреция соляной кислоты оказывала достоверное негативное влияние на эффективность эрадикации по результатам настоящего исследования, что может быть объяснено как снижением эффективности антибактериальных препаратов в условиях снижения pH, так и формированием фенотипической резистентности изучаемой бактерии при недостаточном повышении pH для ее чувствительности к компонентам ЭТ [170].

Независимо от варианта получаемой схемы ЭТ наибольшее и достоверное влияние на риск развития НЯ из числа факторов, зависящих от пациента, оказывала избыточная масса тела. Данный тезис находит отражение в ряде зарубежных исследований [129,165] и позволяет выделить категорию лиц с избыточной массой тела и ожирением как целевую для применения разработанной оптимизированной схемы ЭТ инфекции *H. pylori*.

В настоящем исследовании не обнаружено негативного влияния эрадикации *H. pylori* на пищеводные и внепищеводные симптомы у пациентов с ГЭРБ: после ЭТ достигнуто достоверное снижение выраженности симптомов «изжога», «отрыжка» и «некардиальная боль в груди» в основной группе пациентов и тенденция к снижению выраженности симптомов рефлюкса, однако различия были не достоверны. Приведенный клинический случай №2 иллюстрирует данный тезис. В мультицентровом исследовании под руководством неформального лидера

Европейской группы по изучению *H. pylori* Питера Малфертейнера изучалось влияние лечения обсуждаемой инфекции на изжогу у пациентов с язвенной болезнью. РЭ оценивался эндоскопически до ЭТ и по прошествии 6 месяцев, статус инфекции *H. pylori* и эффективность ЭТ определялись посредством 13С-УДТ и морфологически. В группе пациентов, полностью и эффективно прошедших курс ЭТ, отмечалось клиническое и эндоскопическое улучшение течения ГЭРБ [102].

Продемонстрировано достоверное влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на повышение уровня 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, дополненную препаратами висмута (p=0,044). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 43 пациентов, Choe Y. H. et al. доказали положительное влияние эрадикации *H. pylori* на уровень железа сыворотки крови у 43 пациентов с ЖДА: наиболее эффективным было сочетание ферротерапии и ЭТ, а также ЭТ по сравнению с монотерапией препаратами железа [146].

Таким образом, результатом настоящего исследования стало определение распространенности инфекции *H. pylori* у первичных пациентов амбулаторно-поликлинического звена, проживающих в Уральском федеральном округе, создание и регистрация в системе Федеральной службы по интеллектуальной собственности «Популяционного регистра эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в Уральском федеральном округе» (свидетельство № 2023621960 от 14.06.2023). Проанализирована структура сопутствующей патологии у больных *H. pylori*-ассоциированным ХГ, установлен риск развития ЖДС и ГЭРБ у данной категории пациентов. Разработана методика оптимизации схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, оценена ее эффективность, безопасность и успешно проведено лечение 55 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХГ.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

H. pylori – Helicobacter pylori

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ХГ –хронический гастрит

ЭТ – эрадикационная терапия

13С-УДТ – 13С-уреазный дыхательный тест

ЖДС – железодефицитные состояния

ЖДА - железодефицитная анемия

ЛДЖ - латентный дефицит железа

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

РЭ – рефлюкс-эзофагит

ПБ – пищевод Барретта

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

БУТ – быстрый уреазный тест

ИПП – ингибиторы протонной помпы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ИМТ – индекс массы тела

СД – сахарный диабет

БА – бронхиальная астма

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ГБ – гипертоническая болезнь

СРК – синдром раздраженного кишечника

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

НЯ – нежелательное явление

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment

СГПОД – скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром

ЭБС – эпигастральный болевой синдром

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сеодечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЭКГ – электрокардиография

ИФА – иммуноферментный анализ

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

СРБ – с-реактивный белок

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЩФ – щелочная трансфераза

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ОШ – отношение шансов

ОР – относительный риск

ДИ – доверительный интервал

Me – медиана

IQR – интерквартильный размах

M – средняя арифметическая величина

m – средняя ошибка среднего арифметического

$\chi 2$ – критерий Хи-квадрат Пирсона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В. А. Исаков, С. В. Морозов, Е. С. Ставраки, Р. М. Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 20-30.

2. Андреев, Д. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и инфекция Helicobacter pylori / Д. Н. Андреев, И. В. Маев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 6 (142). – С. 105-111.

3. Андреев, Д. Н. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет / Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – DOI 10.26442/00403660.2020.11.000795 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 24-30.

4. Бордин, Д. С. Ошибки диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori: в преддверии новых согласительных документов / Д. С. Бордин. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 9(193). – С. 5-14.

5. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г / Д. С. Бордин, Ю. В. Эмбутниекс, Л. Г. Вологжанина [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2019.02.000156 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 16-24.

6. Железодефицитная анемия : Клинические рекомендации / Е. А. Лукина, Н. В. Цветаева, В. Н. Двирнык [и др.] ; Национальное гематологическое общество; Национальное общество детских гематологов, онкологов. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.

7. Значение Lactobacillus reuteri DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.) / В. Т. Ивашкин, О. П. Алексеева, А. Ю. Барановский [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 33-38.

8. Ивашкин, В. Т. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, В. А. Киприанис. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2017. – 144 с.

9. Изучение территориального распределения инфицированности Helicobacter pylori трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов / Ю. А. Рахманин, И. Е. Зыкова, Т. П. Федичкина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 79-82.

10. Инфекция Helicobacter pylori при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Р. А. Абдулхаков [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 26-32.

11. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55-70.

12. 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 / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, И. В. Маев [и др.]. – DOI 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 72-93.

13. Лечение инфекции Helicobacter pylori: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4-21.

14. Ливзан, М. А. Подводные камни антихеликобактерной терапии / М. А. Ливзан. – DOI 10.26442/00403660.2019.08.000386 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 141-147.

15. Маев, И. В. Инфекция Helicobacter pylori / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.

16. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, Д. С. Бордин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 4-12.

17. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, Н. Н. Дехнич [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-83-96 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 3(187). – С. 83-96.

18. Осипенко, М. Ф. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии / М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан, Е. А. Бикбулатова // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 2. – С. 27-31.

19. Повышение эффективности эрадикационной терапии H. pylori: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения / М. Д. Ардатская, Т. Б. Топчий, Л. И. Буторова [и др.]. – DOI 10.26295/OS.2020.31.57.011 // Лечащий врач. – 2020. – № 11. – С. 52-59.

20. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori / Д. С. Бордин, Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан [и др.]. – DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31 // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 36. – С. 22-31.

21. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге / Н. В. Захарова, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Фарматека. – 2016. – № S5. – С. 33-39.

22. Распространенность холелитиаза у этнических групп монголоидов Сибири / В. В. Цуканов, Ю. Л. Тонких, И. А. Горковская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 50-53.

23. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов [и др.]. – DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 70-97.

24. Сарсенбаева, А. С. Helicobacter pylori-ассоциированная коморбидность / А. С. Сарсенбаева. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-38-52 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 9(193). – С. 38-52.

25. Система поддержки принятия врачебных решений. Гастроэнтерология: Клинические протоколы лечения / Составители: Д. С. Бордин, К. А. Никольская, И. Г. Бакулин [и др.]. – Москва : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 136 с.

26. Схемы эрадикации штаммов Helicobacter pylori, резистентных к метронидазолу у детей / П. Л. Щербаков, А. С. Потапов, Е. С. Дублина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 100-104.

27. Трухманов, А. С. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка / А. С. Трухманов, О. А. Сторонова, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 55-68.

28. «Хеликарб» – первый российский дыхательный тест с 13С-мочевиной 99 % обогащения на Helicobacter pylori: от идеи до регистрации / Р. Г. Плавник, С. И. Рапопорт, К. Р. Плавник [и др.]. – DOI 10.18821/0023-2149-2017-95-1-78-84 // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 78-84.

29. Цуканов, В. В. Helicobacter pylori и язвенная болезнь у монголоидов высоких широт: северная загадка? / В. В. Цуканов // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. – 2001. – Т. 11, № 2 S13. – С. 109.

30. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie. – DOI 10.1016/0021-9681(87)90171-8 // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.

31. A Systematic Review and Meta- Analysis of the Association between Helicobacterpylori Infection and Dementia / T. Shindler-Itskovitch, R. Ravona-Springer, A. Leibovitz, K. Muhsen. – DOI 10.3233/JAD-160132 // J Alzheimers Dis. – 2016. – Vol. 52, № 4. – P. 1431-1442.

32. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis / Y. Wu, B. Levis, Y. Sun [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.n972 // BMJ. – 2021. – Vol. 373. – P. n972.

33. Adverse event profile during the treatment of Helicobacter pylori: a real-world experience of 22,000 patients from the European registry on H. pylori management (Hp-EuReg) / O. P. Nyssen, A. Perez-Aisa, B. Tepes [et al.]. – DOI 10.14309/ajg.0000000000001246 // Am J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 116, №. 6. – P. 1220-1229.

34. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori / B. Linz, F. Balloux, Y. Moodley [et al.]. – DOI 10.1038/nature05562 // Nature. – 2007. – Vol. 445, № 7130. – P. 915-918.

35. Analysis of the microbial ecology between Helicobacter pylori and the gastric microbiota of Mongolian gerbils / C. Zaman, T. Osaki, T. Hanawa [et al.]. – DOI 10.1099/jmm.0.061135-0 // J Med Microbiol. – 2014. – Vol. 63 (Pt 1). – P. 129-137.

36. Ansari, S. Survival of Helicobacter pylori in gastric acidic territory / S. Ansari, Y. Yamaoka. – DOI 10.1111/hel.12386 // Helicobacter. – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 10.1111/hel.12386.

37. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms / J. H. Rubenstein, J. M. Inadomi, J.

Scheiman [et al.]. – DOI 10.1016/j.cgh.2013.08.029 // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 239-245.

38. Association between Helicobacter pylori and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study / Z. Doğan, L. Filik, B. Ergül [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0b013e3283590c10 // Eur J Gastroenterol Hepatol. -2013. – Vol. 25. – P. 107-110.

39. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies / X. Zhou, C. Zhang, J. Wu, G. Zhang. – DOI 10.1016/j.diabres.2012.11.012 // Diabetes Res Clin Pract. – 2013. – Vol. 99, № 2. – P. 200-208.

40. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis / G. Trikudanathan, A. Philip, C. A. Dasanu, W. L. Baker // JOP. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 26-31.

41. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter / B. J. Marshall, J. A. Armstrong, D. B. McGechie, R. J. Clancy. – DOI 10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x // Medical Journal of Australia. – 1985. – Vol. 142, № 8. – P. 436-439.

42. Backert, S. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection / S. Backert, M. Clyne. – DOI 10.1111/j.1523-5378.2011.00876.x // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16, Issue s1 – P. 19-25.

43. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of arkinson’s disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies / H. Wang, X. Liu, C. Tan [et al.]. – DOI 10.1002/brb3.1549 // Brain Behav. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. e01549.

44. Biochemical and functional characterization of Helicobacter pylori vesicles / A. Olofsson, A. Vallström, K. Petzold [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2958.2010.07307.x // Mol Microbiol. – 2010. – Vol. 77, № 6. – P. 1539-1555.

45. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy / W. Zhang, Q. Chen, X. Liang [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2015-309900 // Gut. – 2015. – Vol. 64, № 11. – P. 1715-1720.

46. Blackwell, B. Drug therapy: patient compliance / B. Blackwell. – DOI 10.1056/NEJM197308022890506 // N Engl J Med. – 1973. – Vol. 289, № 5. – P. 249-252.

47. Bor, S. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of Helicobacter pylori / S. Bor, G. Kitapcioglu, E. Kasap. – DOI 10.3748/wjg.v23.i3.525 // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 525-532.

48. Boyanova, L. Role of helicobacter pylori virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization / L. Boyanova. – DOI 10.2217/fmb.11.75 // Future Microbiol. – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 843-846.

49. Campuzano-Maya, G. Helicobacter pylori and hematologic diseases, extradigestive manifestations of Helicobacter pylori infection – an overview / G. Campuzano-Maya. – DOI 10.5772/62971. – IntechOpen, 2016. – 176 p.

50. Causal relationship of Helicobacter pylori with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children / S. A. Sarker, H. Mahmud, L. Davidsson [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2008.07.030 // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, № 5. – P. 1534-1542.

51. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial / L. Lundell, N. Havu, P. Miettinen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 639–647.

52. Chaparro, C. M. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries / C. M. Chaparro, P. S. Suchdev. – DOI 10.1111/nyas.14092 // Ann N Y Acad Sci. – 2019. – Vol. 1450, № 1. – P. 15–31.

53. Clemente, A. Probiotics and prebiotics: An update from the world gastrointestinal organization (WGO) / A. Clemente // European Journal of Food Research & Review. – 2012. – Vol. 2, №. 1. – P. 24-28.

54. Correa, P. Gastric adenocarcinoma / P. Correa, M. B. Piazuelo. – DOI 10.1079/9781845935948.0024 // Helicobacter pylori in the 21st Century: Advances in Molecular and Cellular Microbiology. – 2010. – P. 24-44.

55. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention / P. Correa // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52, № 24. – P. 6735-6740.

56. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial / E. J. Kuipers, G. F. Nelis, E. C. Klinkenberg-Knol [et al.]. – DOI 10.1136/gut.53.1.12 // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 1. – P. 12-20.

57. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis / J. Labenz, A. L. Blum, E. Bayerdörffer [et al.]. – DOI 10.1016/s0016-5085(97)70024-6 // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, № 5. – P. 1442-1447.

58. De Flora, S. Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies / S. De Flora, S. La Maestra // Journal of preventive medicine and hygiene. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. E15-20.

59. Detection of Helicobacter pylori in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method / T. Pirouz, L. Zounubi, H. Keivani [et al.]. – DOI 10.1007/s10620-008-0522-5 // Dig Dis Sci. – 2009. – Vol. 54, № 7. – P. 1456-1459.

60. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer / M. Sugimoto, T. Furuta, N. Shirai [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1746.2006.04442.x // J Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 51-59.

61. Does a relationship exist between gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori in patients with reflux symptoms? / M. Grande, G. Lisi, F. De Sanctis [et al.]. – DOI 10.1186/1477-7819-12-375 // World J Surg Oncol. – 2014. – № 12. – P. 375.

62. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis / X. H. Qu, X. L. Huang, P. Xiong [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v16.i7.886 // World J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 886-896.

63. Drossman, D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV / D. A. Drossman. – DOI 10.1053/j.gastro.2016.02.032 // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, №. 6. – P. 1262-1279.E2.

64. Effect of proton pump inhibitors on the continuous real time 13C-urea breath test / H. Shirin, D. Frenkel, O Shevah [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2003.07187.x // Am J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 1. – C. 46-50.

65. Environmental causes of esophageal cancer / F. Kamangar, W. H. Chow, C. C. Abnet, S. M. Dawsey. – DOI 10.1016/j.gtc.2009.01.004 // Gastroenterol Clin North Am. – 2009. – Vol. 38, № 1. – P. 27-57.

66. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori Infection / A. Tonkic, M. Tonkic, P. Lehours, F. Mégraud. – DOI 10.1111/j.1523-5378.2012.00975.x // Helicobacter. – 2012. – Vol.17 Suppl 1. – P. 1-8.

67. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease / E. Savarino, E. Marabotto, G. Bodini [et al.]. – DOI 10.23736/S1121-421X.17.02383-2 // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2017. – Vol. 63, № 3. – P. 175-183.

68. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD002096.pub4 // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol. 19, № 2. – CD002096.

69. Eradication of Helicobacter pylori infection by the probiotic strains Lactobacillus johnsonii MH-68 and L. salivarius ssp. salicinius AP-32 / P. S. Hsieh, Y. C. Tsai, Y. C. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1523-5378.2012.00992.x // Helicobacter. – 2012. – Vol. 17, № 6. – P. 466-477.

70. Eradication of Helicobacter pylori is associated with the progression of dementia: a population-based study / Y. P. Chang, G. F. Chiu, F. C. Kuo [et al.]. – DOI 10.1155/2013/175729 // Gastroenterol Res Pract. – 2013. – Vol. 2013. – P. 175729.

71. Exosomal CagA derived from Helicobacter pylori- infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis / S. Yang, Y. P. Xia, X. Y. Luo [et al.]. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2019.07.011 // J Mol Cell Cardiol. – 2019. – Vol. 135. – P. 40-51.

72. Factors Influencing the Epidemiology of Helicobacter pylori Infection in Children / S. C. Fiedorek, H. M. Malaty, D. L. Evans [et al.] // Pediatrics. – 1991. – Vol. 88, № 3. – С. 578–582.

73. Failure of Helicobacter pylori eradication: is poor compliance the main cause? / J. Wermeille, M. Cunningham, J. P. Dederding [et al.] // Gastroenterol Clin Biol. – 2002. – Vol. 26, № 3. – P. 216-219.

74. Five-year survival after Helicobacter pylori eradication in Alzheimer disease patients / J. Kountouras, M. Boziki, E. Gavalas [et al.]. – DOI 10.1097/WNN.0b013e3181df3034 // Cognitive and behavioral neurology. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 199-204.

75. Fu, P. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Fu, M. Gao, K. K. L. Yung. – DOI 10.1021/acschemneuro.9b00607 // ACS Chem Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 395-405.

76. Gao, L. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis / L. Gao, A. Nieters, H. Brenner. – DOI 10.1038/ejhg.2009.102 // Eur J Hum Genet. – 2009. – Vol. 17, № 12. – P. 1658–1667.

77. Gastrin-deficient mice have disturbed hematopoiesis in response to iron deficiency / S. Kovac, G. J. Anderson, W. S. Alexander [et al.]. – DOI 10.1210/en.2010-1474 // Endocrinology. – 2011. – Vol. 152, №. 8. – P. 3062-3073.

78. GastroPanel® biomarker assay: the most comprehensive test for Helicobacter pylori infection and its clinical sequelae. a critical review / K. Syrjänen, M. Eskelinen, A. Peetsalu [et al.]. – DOI 10.21873/anticanres.13218 // Anticancer Res. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 1091-1104.

79. Gisbert, J. P. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection – a critical review / J. P. Gisbert, J. M. Pajares. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 20, № 10. – P. 1001-1017.

80. Global cancer statistics, 2002 / D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani. – DOI 10.3322/canjclin.55.2.74 // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55, № 2. – P. 74-108.

81. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis / J. Hooi, W. Lai, W. Ng [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2017.04.022 // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, № 2. – P. 420-429.

82. Goldstein, N. S. Chronic inactive gastritis and coccoid Helicobacter pylori in patients treated for gastroesophageal reflux disease or with H pylori eradication therapy / N. S. Goldstein. – DOI 10.1309/LJ4D-E2LX-7UMR-YMTH // American journal of clinical pathology. – 2002. – Vol. 118, № 5. – C. 719-726.

83. Graham, D. Y. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence / D. Y. Graham, Y. C. Lee, M. S. Wu. – DOI 10.1016/j.cgh.2013.05.028 // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 177-186.

84. Helicobacter pylori and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Wijarnpreecha, C. Thongprayoon, P. Panjawatanan [et al.]. – DOI 10.1097/MCG.0000000000000784 // J Clin Gastroenterol. – 2018. – Vol. 52, № 5. – P. 386-391.

85. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation / L. E. Wroblewski, L. Shen, S. Ogden [et al.]. – DOI 10.1053/j. gastro.2008.10.011 // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, № 1. – P. 236-246.

86. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease / P. Moayyedi, C. Bardhan, L. Young [et al.]. – DOI 10.1053/gast.2001.29332 // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121, № 5. – P. 1120–1126.

87. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease / E. M. El-Omar, I. D. Penman, J. E. S. Ardill [et al.]. – DOI 10.1016/0016-5085(95)90374-7 // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109, № 3. – P. 681-691.

88. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (The HUNT Study) / H. Nordenstedt, M. Nilsson, R. Johnsen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1523-5378.2007.00466.x // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 16–22.

89. Helicobacter pylori infection and iron deficiency in non-elderly adults participating in a health check-up program / J. Y. Lee, S. E. Kim, S. J. Park [et al.]. – DOI 10.3904/kjim.2020.433 // Korean J Intern Med. – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 304-312.

90. Helicobacter pylori infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults / Z. Wan, L. Hu, M. Hu [et al.]. – DOI 10.1038/s41371-017-0028-8 // J Hum Hypertens. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 158-164.

91. Helicobacter pylori infection and serum gastrin, ghrelin and leptin in children of Polish shepherds / M. Plonka, W. Bielanski, S. J. Konturek [et al.]. – DOI 10.1016/j.dld.2005.10.013 // Dig Liv Dis. – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 91-97.

92. Helicobacter pylori infection does not affect TLESRs induced by gastric distension and exogenous cholecystokinin in healthy humans / F. Zerbib, V. Bicheler, S. Bruley des Varannes, J. P. Galmiche // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 4, № 118. – P. A492.

93. Helicobacter pylori infection is associated with milder gastro-esophageal reflux disease / J. C. Wu, J. J. Sung, F. K. Chan [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2036.2000.00714.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 427-432.

94. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial / D. Bordin , S. Morozov, R. Plavnik [et al.]. – DOI 10.1111/hel.12924 // Helicobacter. – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. e12924.

95. Helicobacter pylori serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in Helicobacter pylori endemic area: a matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans / S. J. Chung, S. H. Lim, J. Choi [et al.]. – DOI 10.5056/jnm.2011.17.3.267 // J Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 267-273.

96. Helicobacter pylori versus the Host: Remodeling of the Bacterial Outer Membrane Is Required for Survival in the Gastric Mucosa / T. W. Cullen, D. K. Giles, L. N. Wolf [et al.]. – 10.1371/journal.ppat.1002454 // PLoS Pathogens. – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. e1002454.

97. Helicobacter pylori как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны в норме и патологии / В. В. Чернин, В. М. Бондаренко, В. М. Червинец, С. Н. Базлов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 8. – С. 66-72.

98. Helicobacter pylori, anemia, and iron deficiency: relationships explored among Alaska native children / A. M. DiGirolamo, G. S. Perry, B. D. Gold [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e31812e52cd // Pediatr Infect Dis J. – 2007. – Vol. 26, № 10. – С. 927-934.

99. Helicobacter pylori-related ApoE 4 polymorphism may be associated with dysphagic symptoms in older adults / J. Kountouras, F. Tsolaki, M. Tsolaki [et al.]. – DOI 10.1111/dote.12364 // Dis Esophagus. – 2016. – Vol. 29, № 7. – P. 842.

100. Identification of Helicobacter pylori VacA in human lung and its effects on lung cells / S. Nakashima, T. Kakugawa, H. Yura [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbrc.2015.03.096 // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – Vol. 460. – P. 721-726.

101. Identification of Helicobacter species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases / M. Cindoruk, M. Y. Cirak, S. Unal [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0b013e3282efa4f2 // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2008. – Vol. 20. – P. 33-36.

102. Impact of Helicobacter pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease -- results from a randomized trial programme / P. Malfertheiner, J. Dent, L. Zeijlon [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2036.2002.01285.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 16, № 8. – P. 1431-1442.

103. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety / E. J. Kuipers, A. M. Uyterlinde, A. S. Peña [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, № 9. – P. 1401–1406.

104. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri / T. Mukai, T. Asasaka, E. Sato. – DOI 10.1111/j.1574-

695X.2002.tb00541.x // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2002. – Vol. 32, № 2. – P. 105-110.

105. Interrelationships between circulating gastrin and iron status in mice and humans / S. Kovac, K. Smith, G. J. Anderson [et al.]. – DOI 10.1152/ajpgi.90359.2008 //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2008. – Vol. 295, №. 4. – P. G855-G861.

106. Inverse correlation between allergy markers and Helicobacter pylori infection in children is associated with elevated levels of TGF-β / C. A. Serrano, E. Talesnik, A. Peña [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0b013e328347c231 // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 23, № 8. – P. 656-663.

107. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control : A guide for programme managers / [United Nations Children’s Fund, United Nations University, World Health Organization]. – Geneva : WHO, 2001. – 114 p.

108. Is Helicobacter Pylori a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review / J. M. Saju, N. Mandal, N. I. Kham [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.29112 // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. e29112.

109. Jee, S. R. Helicobacter pylori and hematologic diseases / S. R. Jee. – DOI https://doi.org/10.7704/kjhugr.2019.0047 // Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 11-20.

110. Ji, Y. Analysis of by high-throughput sequencing: Helicobacter pylori infection and salivary microbiome / Y. Ji, X. Liang, H. Lu. – DOI 10.1186/s12903-020-01070-1 // BMC Oral Health. – 2020. – Vol. 20, №.1. – P. 84.

111. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2015-309252 // Gut. – 2015. – Vol. 64, № 9. – C. 1353-1367.

112. Li, M. Potential role of Helicobacter pylori infection in nonalcoholic fatty liver disease / M. Li, Z. Shen, Y. M. Li. – DOI 10.3748/wjg.v19.i41.7024 // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 41. – P 7024-7031.

113. Liu, J. Helicobacter pylori infection increase the risk of myocardial infarction: a meta-analysis of 26 studies involving more than 20,000 participants / J. Liu, F. Wang, S. Shi. – DOI 10.1111/hel.12188 // Helicobacter. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 176-183.

114. Malfertheiner, P. Helicobacter pylori: perspectives and time trends / P. Malfertheiner, A. Link, M. Selgrad. – DOI 10.1038/nrgastro.2014.99 // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 11, № 10. – P. 628-638.

115. Management of Helicobacter pylori eradication – the influence of structured counselling and follow-up / F. A. Al-Eidan, J. C. McElnay, M. G. Scott, J. B. McConnell. – DOI 10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2002. – Vol. 53, № 2. – P. 163-171.

116. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-312288 // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6-30.

117. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2022-327745 // Gut. – 2022. – Vol. 71, № 9. –P. 1724-1762.

118. Marshall, B. J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / B. J. Marshall, J. R. Warren. – DOI 10.1016/s0140-6736(84)91816-6 // Lancet. – 1984. – Vol. 1, № 8390. – P. 1311-1315.

119. McColl, K. E. L. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron / K. E. L. McColl. – DOI 10.1038/ajg.2009.45 // Am J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104 Suppl 2. – P. S5-9.

120. McFarland, L. V. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients / L. V. McFarland. – DOI 10.3748/wjg.v16.i18.2202 // World J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, №. 18. – P. 2202-2222.

121. Mentis, A. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection / A. Mentis, P. Lehours, F. Mégraud. – DOI 10.1111/hel.12250 // Helicobacter. – 2015. – Vol. 20 Suppl 1. – P. 1-7.

122. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus / T. Thomas, K. R. Abrams, J. S. De Caestecker, R. J. Robinson. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2007.03528.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 26, № 11-12. – P. 1465-1477.

123. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection / A. G. McNicholl, P. M.

Linares, O. P. Nyssen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 414-425.

124. Mou, W. L. Eradication of Helicobacter Pylori Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis / W. L. Mou, M. Y. Feng, L. H. Hu. – DOI 10.5152/tjg.2020.19699 // Turk J Gastroenterol. – 2020. – Vol. 31, № 12. – P. 853-859.

125. Multiple Mutations in or Adjacent to the Conserved Penicillin-Binding Protein Motifs of the Penicillin-Binding Protein 1A Confer Amoxicillin Resistance to Helicobacter pylori / M. M. Gerrits, A. P. O. Godoy, E. J. Kuipers [et al.]. – DOI 10.1111/j.1523-5378.2006.00398.x // Helicobacter. – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. 181-187.

126. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection / L. M. Best, Y. Takwoingi, S. Siddique [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD012080.pub2 // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. CD012080.

127. Nutritional requirements and antibiotic resistance patterns of Helicobacter species in chemically defined media / T. L. Testerman, P. B. Conn, H. L. Mobley, D. J. McGee. – DOI 10.1128/JCM.44.5.1650-1658.2006 // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1650-1658.

128. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication / Y. Yuan, A. C. Ford, K. J. Khan [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD008337.pub2 // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 12. – P. CD008337.

129. Pai, M. P. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients / M. P. Pai, D. T. Bearden. – DOI 10.1592/phco.27.8.1081 //Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27, №. 8. – P. 1081-1091.

130. Parsonnet, J. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults / J. Parsonnet, H. Shmuely, T. Haggerty. – DOI 10.1001/jama.282.23.2240 // JAMA. – 1999. – Vol. 282, № 23. – P. 2240-2245.

131. Peng, F. B. Helicobacter pylori: An Update / F. B. Peng, D. Y. Graham, M. C. Tan // Gastroenterology Endoscopy News. – February 2020.

132. Peptidoglycan crosslinking relaxation promotes Helicobacter pylori's helical shape and stomach colonization / L. K. Sycuro, Z. Pincus, K. D. Gutierrez [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2010.03.046 // Cell. – 2010. – Vol. 141, № 5. – P. 822-833.

133. Prevalence of cytotoxin-associated genes of Helicobacter pylori among Iranian GERD patients / H. Malekpour, H. Dabiri, H. Kazemian [et al.] // Gastroenterol Hepatol Bed Bench. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 178-183.

134. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow / S. Bor, L. B. Lazebnik, G. Kitapcioglu [et al.]. – DOI 10.1111/dote.12310 // Dis Esophagus. 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 159-165.

135. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review / A. Raghunath, A. P. Hungin, D. Wooff, S. Childs. – DOI 10.1136/bmj.326.7392.737 // BMJ. – 2003. – Vol. 376, № 7392. – P. 737.

136. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults / K. C. Sung, E. J. Rhee, S. H. Ryu, S. H. Beck. – DOI 10.1016/j.ijcard.2004.05.040 // Int J Cardiol. – 2005. – Vol. 102, № 3. – P. 411-417.

137. Probiotic containing Lactobacillus reuteri DSM 17648 as an adjunct treatment for Helicobacter pylori infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / N. I. Ismail, K. N. M. Nawawi, D. C. C. Hsin [et al.]. – DOI 10.1111/hel.13017 // Helicobacter. – 2023. – P. e13017.

138. Probiotic monotherapy and Helicobacter pylori eradication: A systematic review with pooled-data analysis / G. Losurdo, R. Cubisino, M. Barone [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v24.i1.139 // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 139-149.

139. Probiotics and Prebiotics : World Gastroenterology Organisation Global Guidelines / F. Guarner, M. E. Sanders, H. Szajewska [et al.]. – 2023. – URL: https:// www.worldgastroenterology.org/ guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebioticsenglish.

140. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis / S. Hempel, S. J. Newberry, A. R. Maher [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2012.3507 // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 18. – P. 1959-1969.

141. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms / M. Bruewer, A. Luegering, T. Kucharzik [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.171.11.6164 // J Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 11. – P. 6164-6172.

142. Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg) / A. G. McNicholl, C. A. O’Morain, F. Megraud [et al.]. – DOI 10.1111/hel.12630 // Helicobacter. – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. e12630.

143. Qureshi, N. Probiotic therapy in Helicobacter pylori infection: a potential strategy against a serious pathogen? / N. Qureshi, P. Li, Q. Gu. – DOI 10.1007/s00253-018-09580-3 // Appl Microbiol Biotechnol. – 2019. – Vol. 103, № 4. – P. 1573-1588.

144. Rabelo-Gonçalves, E. M. A., Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases / E. M. A. Rabelo-Gonçalves, B. M. Roesler, J. M. R. Zeitune. – DOI 10.4254/wjh.v7.i30.2968 // World J Hepatol. – 2015. – Vol. 7, № 30. – P. 2968-2979.

145. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project / R. F. Harvey, J. A. Lane, L. J. Murray [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.38082.626725.EE // BMJ. – 2004. – Vol. 328, № 7453. – P. 1417.

146. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents / Y. H. Choe, S. K. Kim, B. K. Son [et al.]. – DOI 10.1046/j.1523-5378.1999.98066.x // Helicobacter. – 1999. – Vol. 4, №. 2. – P. 135-139.

147. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis / T. Rokkas, D. Pistiolas, P. Sechopoulos [et al.]. – DOI 10.1016/j.cgh.2007.08.010 // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol. 5, № 12. – P. 1413-1417e1-2.

148. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp- EuReg) / O. P. Nyssen D. Vaira, B. Tepes [et al.]. - DOI 10.1097/MCG.0000000000001482 // J Clin Gastroenterol. – 2022. – Vol. 56, № 2. – P. e98-e108.

149. Rudd, P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance / P. Rudd. – DOI 10.1016/0002-8703(95)90368-2 // Am Heart J. – 1995. – Vol. 130, № 3 (Pt 1). – P. 572-579.

150. Rugge, M. Staging and grading of chronic gastritis / M. Rugge, R. M. Genta. – DOI 10.1016/j.humpath.2004.12.008 // Hum Pathol. – 2005. – Vol. 36, № 3. – P. 228-233.

151. Sami, S. S. The Los Angeles classification of gastroesophageal reflux disease / S. S. Sami, K. Ragunath. – DOI 10.1016/S2212-0971(13)70046-3 // Video journal and Encyclopedia of GI Endoscopy. – 2013. – Vol. 1, №. 1. – P. 103-104.

152. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Siberia / O. V. Reshetnikov, V. M. Haiva, C. Granberg [et al.]. – DOI 10.1046/j.1523-5378.2001.00045.x // Helicobacter. – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 331-336.

153. Shimoyama, T. Stool antigen tests for the management of Helicobacter pylori infection / T. Shimoyama. – DOI 10.3748/wjg.v19.i45.8188 // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 45. – C. 8188-8191.

154. Significant Reduction in Helicobacter pylori Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSM17648: A Pilot Study / C. Holz, A. Busjahn, H. Mehling [et al.]. – DOI 10.1007/s12602-014-9181-3 // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 91-100.

155. Sipponen, P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis / P. Sipponen, P. Correa. – DOI 10.1007/s101200200037 // Gastric Cancer. – 2002. – № 5. – C. 213–219.

156. Souza, R. C. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship / R. C. Souza, J. H. Lima. – DOI 10.1111/j.1442-2050.2008.00911.x // Dis Esophagus. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 256-263.

157. Syncopes leading to the diagnosis of a Helicobacter pylori positive chronic active haemorrhagic gastritis / U. Blecker, F. Renders, S. Lanciers, Y. Vandenplas. – DOI 10.1007/BF02072207 // European journal of pediatrics. – 1991. – Vol. 150, № 8. – P. 560-561.

158. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection / M. Zamani, F. Ebrahimtabar, V. Zamani [et al.]. – DOI 10.1111/apt.14561 // Aliment Pharmacol Ther. – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 868-876.

159. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology / L. Lundell, M. Vieth, F. Gibson [et al.]. – DOI 10.1111/apt.13324 // Aliment Pharmacol Ther. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 649-663.

160. Takuma, Y. Helicobacter pylori infection and liver diseases / Y. Takuma // Gan to kagaku ryoho. – 2011. – Vol. 38, №. 3. – P. 362-364.

161. Tamura, A. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography / A. Tamura, T. Fujioka, M. Nasu. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2002.05601.x // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97, №. 4. – P. 861-866.

162. Tan, H. J. Extragastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori infection: facts or myth? A critical review / H. J. Tan, K. L. Goh. – DOI 10.1111/j.1751–2980.2012.00599.x // J Dig Dis. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 342-349.

163. Tegtmeyer, N. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in Helicobacter pylori pathogenesis / N. Tegtmeyer, S. Wessler, S. Backert. – DOI 10.1111/j.1742-4658.2011.08035.x // FEBS J. – 2011. – Vol. 278, № 8. – P. 1190-1202.

164. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs / M. Charlson, M. T. Wells, R. Ullman [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0112479 // PloS One. – 2014. – Vol. 9, №. 12. – P. e112479.

165. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI) / M. Abdullahi, B. Annibale, D. Capoccia [et al.]. – DOI 10.1007/s11695-008-9477-z // Obes Surg. – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 1450-1454.

166. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli, C. Severi // Ann Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28, №. 2. – P. 203-209.

167. The Montreal Definition and Classification of GERD / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900-1920.

168. The relationship between Helicobacter pylori seropositivity and COPD / M. A. Sze, Y. W. Chen, S. Tam [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2015-207059 // Thorax. – 2015. – Vol. 70, № 10. – P. 923-929.

169. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease / J. J. Vicari, R. M. Peek, G. W. Falk [et al.]. – DOI 10.1016/s0016-5085(98)70364-6 // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, №1. – P. 50-57.

170. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection / P. O. Erah, A. F. Goddard, D. A. Barrett [et al.]. – DOI 10.1093/jac/39.1.5 // J Antimicrob Chemother. – 1997. – Vol. 39, №. 1. – P. 5-12.

171. Translocation of Helicobacter pylori CagA into human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma / W. C. Lin, H. F. Tsai, S. H. Kuo [et al.]. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-09-4690 // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70, № 14. – С. 5740-5748.

172. Unexplained iron deficiency anemia: does Helicobacter pylori have a role to play? / S. John, J. D. Baltodano, N. Mehta [et al.]. – DOI 10.1093/gastro/goy001 // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 215-220.

173. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / H. B. El-Serag, S. Sweet, C. C. Winchester, J. Dent. – DOI 10.1136/gutjnl-2012-304269 // Gut. – 2014. – Vol. 63. – № 6. – С. 871-880.

174. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection / T. Osaki, K. Mabe, T. Hanawa, S. Kamiya. – DOI 10.1099/jmm.0.47768-0 // J Med Microbiol. – 2008. – Vol. 57, № 7. – P. 814-819.

175. Wang, F. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants / F. Wang, J. Liu, Z. Lv. – DOI 10.3109/00365548.2013.844351 // Scand J Infect Dis. – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 930-938.

176. Wang, Q. The association between asthma and Helicobacter pylori: a meta-analysis / Q. Wang, C. Yu, Y. Sun. – DOI 10.1111/hel.12012 // Helicobacter. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 41-53.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2023621960

Популяционный регистр эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в Уральском федеральном округе

Правообладатель: ***Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (RU)***

Авторы: ***Хлынова Регина Игоревна (RU), Каримова Алиса Алексеевна (RU)***

Заявка № **2023621688**

Дата поступления **07 июня 2023 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных ***14 июня 2023 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

Опросник GIS (Gastro-oesophageal reflux disease Impact Scale)

Клинические симптомы	Отсутствие симптома	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень	Очень тяжелая степень
Тошнота	0	1	2	3	4
Рвота	0	1	2	3	4
Вздутие живота (ощущение переполнения, не имеющее связи с приемом пищи)	0	1	2	3	4
Спастические боли в животе	0	1	2	3	4
Чувство раннего насыщения	0	1	2	3	4
Изжога	0	1	2	3	4
Отрыжка	0	1	2	3	4
Чувство слабости в сочетании с болью или тошнотой	0	1	2	3	4
Отсутствие аппетита	0	1	2	3	4
Боль за грудиной	0	1	2	3	4
Боль в эпигастрии	0	1	2	3	4