

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.33-002

Яковлева Н.В., Смирнова Г.И., Корсунский А.А.

Современные аспекты хеликобактерной инфекции

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Представлен систематический обзор современных данных о структуре и функциях *Helicobacter pylori* (*Hp*), патогенезе, диагностике и лечении *Hp*-инфекции. Актуальность темы хеликобактериоза обусловлена доказанной связью этой инфекции с хроническими, широко распространёнными среди населения заболеваниями органов пищеварения. В обзоре использовались материалы баз данных PubMed, Medline, EMBASE, Scopus, Google Scholar, РИНЦ. Систематический обзор, основанный на исследованиях с высокой степенью доказательности, показал значительный прогресс в диагностике и лечении *Hp*-инфекции в последние годы у взрослых и детей. Координация научного поиска закономерностей формирования *Hp*-ассоциированных форм патологии, непрерывное совершенствование технологий диагностики и поиск новых средств терапии, периодические хорошо организованные международные пересмотры стандартных методов диагностики и лечения *Hp*-инфекции способствуют созданию эффективных методов эрадикации *Hp*, сохранению оптимального состава микробиоты желудочно-кишечного тракта и профилактике резистентности к антибиотикам. Особое значение для предупреждения осложнений *Hp*-инфекции имеют оригинальные алгоритмы диагностики с использованием специализированных эндоскопических и молекулярных технологий до и после эрадикации *Hp* при длительном наблюдении и определение ведущих факторов, коррелирующих с высоким риском развития рака желудка. Обзор свидетельствует о появлении потенциально эффективных и перспективных направлений диагностики и лечения *Hp*-инфекции, в том числе генетической модификации генома *Hp* для обеспечения её существования как симбионта человека и значимого уменьшения её патогенных свойств. При этом секвенирование нового поколения выявляет мутации в генах *Hp*, связанные с её патогенностью и устойчивостью к антибиотикам, что способствует созданию новых классов лекарственных средств для повышения эффективности эрадикации *Hp* с уменьшением доли антибиотиков и увеличением патогенетически значимых ингибиторов её патогенных факторов для профилактики побочных эффектов, существенного уменьшения эмпирического применения нескольких антибиотиков и повышения комплаентности к лечению.

Ключевые слова: систематический обзор; хеликобактерная инфекция; гастрит; язвенная болезнь; рак желудка; микробиота желудка и кишечника; диагностика хеликобактерной инфекции; терапия хеликобактерной инфекции; эффективность эрадикации

Для цитирования: Яковлева Н.В., Смирнова Г.И., Корсунский А.А. Современные аспекты хеликобактерной инфекции. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(1): 67–74. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-67-74>

Для корреспонденции: Смирнова Галина Ивановна, доктор мед. наук, проф. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), gismirnova@yandex.ru

Участие авторов: Смирнова Г.И., Корсунский А.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Смирнова Г.И., Яковлева Н.В. — сбор и обработка материала, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательно варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2022
Принята к печати 17.01.2023
Опубликована 28.02.2023

Nataliya V. Yakovleva, Galina I. Smirnova, Anatoliy A. Korsunsky

Modern aspects of *Helicobacter pylori* infection

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

A systematic review of current data on the structure and functions of *Helicobacter pylori* (*Hp*), pathogenesis, diagnosis and treatment of *Hp*-infection is presented. The relevance of the topic of helicobacteriosis is due to the proven connection of this infection with chronic, widespread diseases of the digestive organs among the population. The review used materials from the databases including PubMed, Medline, EMBASE, Scopus, Google Scholar, RSCI. A systematic review based on studies with a high degree of evidence has shown significant progress in the diagnosis and treatment of *Hp*-infection in recent years in adults and children. Coordination of the scientific search for the regularities of the formation of *Hp*-associated forms of pathology, continuous improvement of diagnostic technologies and the search for new therapies, periodic well-organized international revisions of standard methods of *Hp* diagnosis and treatment contribute to the creation of effective methods of *Hp* eradication, preservation of the optimal composition of the microbiota of the gastrointestinal tract and prevention of antibiotic resistance. Of particular importance for the prevention of complications of *Hp*-infection are original diagnostic algorithms using specialized endoscopic and molecular technologies before and after *Hp* eradication with long-term follow-up and the determination of the leading factors correlating with

a high risk of stomach cancer. The review indicates the emergence of potentially effective and promising areas for the diagnosis and treatment of *Hp*-infection, including genetic modification of the *Hp* genome to ensure its existence as a human symbiont and a significant reduction in its pathogenic properties. At the same time, sequencing of a new generation reveals mutations in *Hp* genes associated with its pathogenicity and antibiotic resistance, which contributes to the creation of new classes of drugs to increase the effectiveness of *Hp* eradication with a decrease in the proportion of antibiotics and an increase in pathogenetically significant inhibitors of its pathogenic factors for the prevention of side effects, a significant reduction in the empirical use of several antibiotics and increased compliance to treatment.

Keywords: *systematic review; helicobacter infection; gastritis; peptic ulcer; stomach cancer; stomach and intestinal microbiota; diagnosis of helicobacter infection; therapy of helicobacter infection; eradication efficiency*

For citation: Yakovleva N.V., Smirnova G.I., Korsunsky A.A. Modern aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Rossiyskiy Peditricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(1): 67–74. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-67-74>

For correspondence: Galina I. Smirnova, MD, PhD, DSci., Professor at the Department of pediatrics and children's infectious diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation, gismirnova@yandex.ru

Contributions: Smirnova G.I., Korsunsky A.A. — concept and design of the study; Smirnova G.I., Yakovleva N.V. — collection and processing of material; writing text; Smirnova G.I., Korsunsky A.A. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the stability of all parts of the article.

Information about the authors:

Yakovleva N.V., <https://orcid.org/0000-0002-1613-6610>
Smirnova G.I., <https://orcid.org/0000-0002-8165-6567>
Korsunsky A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: December 15, 2022

Accepted: January 17, 2023

Published: February 28, 2023

Helicobacter pylori (*Hp*), являясь источником инфекционного процесса, продолжает оставаться серьёзной проблемой здравоохранения во всем мире, причиной значительной заболеваемости и смертности из-за язвенной болезни и рака желудка [1–3]. Инфекция *Hp* относится к самым распространённым инфекциям человека и представляет собой канцероген 1-го класса для рака желудка («определённо доказанный») [4–6]. Распространённость инфекции *Hp* в общей популяции находится на высоком уровне как в развитых, так и в развивающихся странах: в азиатских странах: Китае — 63,4%, Японии — 75%, Тайване — 72,1%; в Эфиопии — 65,7%, в Марокко — 75,5%, в странах Южной Америки: Боливии — 80%, Чили — 68,6%; в США — 40%; в европейских странах колеблется от 31,7% в Нидерландах до 71,6% в Италии и 84,2% в Португалии [7–9].

Россия относится к странам с высокой распространённостью *Hp*-инфекции. Её обнаруживают у 65–92% взрослого населения, у 29% детей в возрасте 5–10 лет и у 56% подростков в возрасте 11–14 лет [10]. Распространённость *Hp* среди медицинских работников составляет 55–71%. Чаще заражаются *Hp* гастроэнтерологи, эндоскописты, стоматологи, имеющие по роду работы дело с заражёнными людьми. *Hp*-инфекцию рассматривают как профессиональную вредность с риском развития онкологических заболеваний у медицинских работников, тесно контактирующих с этим микроорганизмом (эндоскопистов, микробиологов) [9, 11]. В связи с высокой опасностью *Hp* отмечается необходимость усиления мер по диагностике и лечению *Hp*-инфекции в России, хотя в последние годы отмечается уменьшение распространённости *Hp* [12].

Инфицирование *Hp* в подавляющем большинстве случаев происходит в детском возрасте. Основной путь передачи *Hp*-инфекции — внутрисемейный орально-оральный или через предметы личной гигиены. Как правило, все члены семьи бывают поражены одним и тем

же штаммом *Hp* [13]. При этом в большинстве случаев трансмиссия происходит от старшего возраста к младшему (в 60% случаев — от матери к ребёнку) в возрасте до 12 лет [14, 15].

Hp-инфекция играет основную роль в развитии таких заболеваний, как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома, рак желудка [16, 17]. Однако в последние годы стали появляться данные о связи *Hp* с другими, в том числе негастроэнтерологическими, формами патологии [2, 18]. К ним относятся злокачественные опухоли и аденомы толстой кишки, гепатит В и С, первичный билиарный цирроз, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, идиопатическая железододефицитная анемия и идиопатическая тромбоцитопения [19, 20]. Поэтому эрадикация *Hp* рекомендуется пациентам с необъяснимой железододефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина В₁₂.

Ещё в 1994 г. Международное агентство по изучению рака классифицировало *Hp*-инфекцию как канцероген 1-го класса для развития рака желудка. Наличие *Hp*-инфекции повышает риск развития рака желудка в 4–20 раз, с ней ассоциированы 60–90% случаев его возникновения [20]. Достаточно изучена последовательность структурных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), происходящих при её колонизации *Hp* и ведущих к развитию рака (так называемый «каскад Соггеа») [21]. Микроорганизмы *Hp*, благодаря наличию у них ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и др.) и способности вырабатывать цитотоксины, проникают в межклеточные пространства, приводят к повреждению эпителиальных клеток СОЖ и запускают каскад иммуновоспалительных реакций. Гастритические изменения, первоначально поверхностные и локализованные в антральном отделе, со временем распространяются на фундальный отдел, становясь диффузными, и могут

в дальнейшем приобретать атрофический характер (с частотой 1–3% ежегодно) с перестройкой эпителия (метаплазией) по кишечному и пилорическому типам [22]. Выявлено, что из 100% больных с *Hp*-ассоциированным гастритом у 10% на фоне атрофических изменений развивается дисплазия эпителия (предраковое состояние), а у 1–2% — рак желудка. В связи с этим самой эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия *Hp* — она позволяет снизить риск развития рака на 47% [23]. Однако такого эффекта удаётся достичь в основном у пациентов, не имеющих пренеопластических изменений, тогда как у больных с атрофическим гастритом с или без кишечной метаплазии эффект ограничен [24].

В 1983 г. австралийскими учёными В.И. Marshall и J.R. Warren впервые была описана связь инфицирования СОЖ *Hp* с развитием гастрита и язвенной болезни [25]. Заслуга этих учёных в том, что они показали патогенетическое значение *Hp* в развитии целого ряда заболеваний. Их работа привела к одному из самых радикальных изменений в медицинском восприятии патологии за последние 50 лет. Открытие *Hp* обеспечило понимание взаимосвязи воспалительных процессов, хронических инфекций и онкологических заболеваний. В медицинском сообществе прочно утвердилось положение о том, что желудочные расстройства являются инфекционными заболеваниями, имеется множество доказательств роли инфекции *Hp* в развитии рака желудка. В 2005 г. В.И. Marshall и J.R. Warren получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытие бактерии *Helicobacter pylori* и её роли в развитии гастрита и язвенной болезни».

Для координации исследований *Hp* в 1987 г. была сформирована Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori*, а в 1996 г. прошёл первый Маастрихтский консенсус по диагностике и лечению *Hp*-инфекции. В августе 2022 г. был проведён Маастрихт VI [26]. Одновременно *Hp*-инфекцию у детей изучали Европейское и Североамериканское общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, которые и ныне выпускают рекомендации по диагностике и лечению этой инфекции у детей [27]. Работу над созданием рекомендаций по диагностике и лечению *Hp*-инфекции для педиатров ведёт Российское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов [10].

Особенности строения и патогенеза *Helicobacter pylori*

Hp — это грамотрицательная спиралевидная бактерия, которая имеет тропизм к СОЖ человека, где она может быть обнаружена как в слое слизи, так и на эпителиальных клетках. *Hp* обладает высокой вирулентностью и патогенностью, может иметь 2 формы — спиралевидную и кокковую в зависимости от окружающей среды, что способствует её сохранению [28]. Бактерия может долго персистировать в желудочно-кишечном тракте благодаря своему строению. Сохранение её в условиях человеческого желудка связано с продукцией уреазы и наличием жгутиков. Жгутики позволяют *Hp* перемещаться к поверхности СОЖ, где среда более нейтральная, уреазы расщепляет мочевину с образованием углекислого газа и аммиака, нейтрализуя соляную кислоту и обеспечивая вокруг бактерии благоприятный уровень pH. Экспрес-

сия адгезинов, таких как белок А (SabA) и связывающий антиген крови (BabA), позволяет бактериям *Hp* локализоваться на эпителиальных клетках желудка хозяина. Кроме того *Hp* обладает различными механизмами защиты от иммунного ответа [29]. Бактериальные факторы вирулентности, такие как цитотоксин-ассоциированный ген А (*CagA*), вакуолизирующий цитотоксин А (*VacA*) и адгезин BabA, связаны с повышенным риском развития заболевания. *VacA* может увеличивать продолжительность инфекции, а носительство *CagA* связывают с тяжёлыми формами патологии — пептическими язвами и раком желудка. *CagA* является ведущим онкогеном *Hp* [30, 31]. Различие патогенности штаммов *Hp* лежит в основе разных клинических исходов заболевания [32, 33]. Более того, колонизация *Hp* может существенно влиять на микробиоту желудка и кишечника [34].

Диагностика хеликобактерной инфекции

Диагностика *Hp*-инфекции включает инвазивные и неинвазивные методы. Согласно консенсусу Маастрихт VI предпочтительной стратегией диагностики *Hp*-инфекции остаётся неинвазивное тестирование.

Неинвазивные методы

Уреазный дыхательный тест (УДТ) является чувствительным, что имеет большое значение в детской практике. Суть метода заключается в определении в выдыхаемом углекислом газе ¹³C-меченной мочевины вследствие гидролиза уреазой *Hp*. Чувствительность метода составляет 95 и 93,5%, специфичность — 96,6 и 97,7% соответственно. УДТ широко используется для диагностики *Hp*-инфекции, а также для контроля эрадикации. Недостаток теста заключается в том, что на его результат может влиять присутствие других бактерий, продуцирующих уреазу (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и др.) [35, 36].

Следует отметить, что пандемия COVID-19 негативно повлияла на диагностику и лечение заболеваний, ассоциированных с *Hp*. Профилактические и скрининговые мероприятия по онкологическим заболеваниям, в том числе по колоректальному раку, были изменены или временно прекращены до улучшения эпидемиологической ситуации. В период пандемии сократилось число плановых гастроэнтерологических консультаций. Проведение УДТ было прекращено во многих учреждениях по всей Европе, вместо них использовались менее точные методы, что привело к снижению качества диагностики *Hp*-инфекции. Сообщалось о негативном влиянии COVID-19 на показатели выявления рака желудка, хотя при соблюдении правил гигиены и стерилизации риск передачи COVID-19 при проведении эндоскопии оценивается как низкий [26].

Экспресс-тест на уреазу основан на способности уреазы изменять pH путём повышения концентрации аммиака. Суть метода состоит в переносе образца биопсии в раствор, содержащий мочевину. При изменении pH раствор меняет цвет. Другие микроорганизмы, продуцирующие уреазу, также могут влиять на результат [37].

Тест на антиген в фекалиях используется с применением поликлональных и моноклональных антител. Его чувствительность и специфичность зависят от времени и температуры хранения образцов, не зави-

сят от возраста больных и составляют 95,5 и 97,6% соответственно [38].

Серологические методы рекомендуют применять только как скрининговые. Они имеют достаточно высокую точность у детей в возрасте до 12 лет, но их недостатками являются ложноположительные результаты, а также необходимость хранения образцов для определения IgG после эрадикации [26].

Инвазивные методы

Эндоскопия считается «золотым стандартом», благодаря высокой точности, т.к. позволяет визуально оценить разные слои СОЖ, а также получить образцы биопсии. Правильный их анализ требует взятия не менее 6 образцов биопсии из очага поражения [39, 40]. Поскольку атрофический гастрит и кишечная метаплазия при *Нр*-инфекции считаются значимыми факторами риска развития рака желудка, важно определить их тяжесть [21]. Для этого широко используют системы постановки диагноза, основанные на биопсии: «Оперативное звено для оценки гастрита» (Operative Link on Gastritis Assessment — OLGA) и «Оперативное звено для оценки метаплазии желудка и кишечника» (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia — OLGIM). Разработана также система определения стадий OLGIM для всесторонней оценки и оценки тяжести гастроинтестинальной малигнизации (Gastric Intestinal Metaplasia — GIM) [41]. В соответствии с долей клеток кишечной метаплазии под микроскопом степень тяжести GIM антрального отдела желудка (не менее 3 биопсий) и тела желудка (не менее 2 биопсий) распределяют на 4 уровня (отсутствует, лёгкая, умеренная, тяжёлая), затем интегрируют тяжесть GIM антрального отдела и тела желудка и стратифицируют GIM в соответствии с таблицей классификации OLGIM [42].

Для анализа значимости каждой стадии каскада Корреа после эрадикации *Нр* при длительном наблюдении и определения ведущих факторов, коррелирующих с высоким риском развития рака желудка, с использованием скрининговой эндоскопии было обследовано 1824 пациента, инфицированных *Нр*. Среди них 491 больной прошёл контрольную эндоскопию. Данные всех больных были распределены по стадиям Корреа с I по VI — от нормального состояния СОЖ до рака желудка. Установлено, что распространённость положительного индекса гастрита с преобладанием тела (Шкала общего клинического впечатления, Clinical Global Impression Scale — CGI) составила 20–40% во всех возрастных группах, а при IV–V стадиях Корреа увеличилась более чем на 35% у больных старше 50 лет на основании скрининговой эндоскопии. Успешная эрадикация *Нр* привела к регрессу CGI через 1 год и далее, а также существенно уменьшила прогрессирование стадий каскада Корреа; однако это не привело к регрессу OLGA и OLGIM. Не только на стадиях IV–V, но и на стадии III больные имели риск развития рака желудка. Возраст, стадии OLGA \geq I (2,127 [1,558–2,903]; $p < 0,001$) и стадии OLGIM \geq I (1,409 [1,119–1,774]; $p = 0,004$) независимо коррелировали со статусом постоянного высокого риска. Очевидно, что пациенты на этапах III–V Корреа, но не III, были подвержены риску рака желудка после эрадикации *Нр*. Возраст, стадии OLGA \geq I и OLGIM \geq I были независимыми фак-

торами, коррелирующими со стойким высоким риском рака желудка. Эти данные могут быть полезны при планировании обзорной эндоскопии для больных с различными стадиями каскада Корреа [43].

Эндоскопия с увеличением позволяет выявлять *Нр*-инфекцию на основе визуализации микрососудистой архитектуры СОЖ [44]. Узкоспектральная визуализация — это специфический метод эндоскопии, основанный на изменчивости проникновения световых волн, для определения стадии гастрита, атрофии и кишечной метаплазии. Длинные волны могут проникать в ткани глубже, короткие волны остаются на поверхности. Коротковолновый свет увеличивает визуализацию контрастных участков на поверхности желудка за счёт его лучшего распространения. С развитием хромоэндоскопии и цифровой хромоэндоскопии были выявлены новые диагностические возможности и сформулирована эндоскопическая классификация желудочно-кишечной метаплазии (EGGIM) [45, 46].

Гистологические исследования биоптата широко используются для диагностики, при этом рекомендуется забирать образцы из нескольких мест СОЖ. Срезы должны быть тонкими и хорошо окрашенными, т.к. различные окраски имеют разную степень чувствительности. Например, окраска гематоксилином и эозином имеет более высокую чувствительность, чем окраска по Гимзе. Точность метода снижают метаплазия и атрофия СОЖ, неравномерное распределение бактерий и др. [47].

Культуральный метод широко используется в микробиологии для определения возбудителя и устойчивости к антибиотикам. Биоптат помещается в специальные среды. Данный метод обладает специфичностью 100%, но чувствительность варьируется от 50 до 90% [48]. С учётом возрастающей антибиотикорезистентности новым в сравнении с предшествующим консенсусом является положение о молекулярных методах диагностики *Нр* [26].

Молекулярные тесты

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровую ПЦР рекомендуется использовать для выявления мутаций *Нр*, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину. Более того, перед назначением любых схем терапии, содержащих кларитромицин, следует проводить тест на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или бактериологических методов, если они доступны. ПЦР-тесты могут быть инвазивными и неинвазивными. Они способны обнаруживать ДНК микроорганизма в биопсии желудка, желудочном соке и кале даже при низкой бактериальной нагрузке, метод обладает чувствительностью и специфичностью до 95%. Данные тесты могут распознавать факторы *CagA* и *VacA*. Но результат бывает ложноположительным в течение 8–12 нед после эрадикации и при обнаружении кокковых форм. Секвенирование нового поколения выявляет мутации в генах *Нр*, связанные с устойчивостью к антибиотикам. Множественная лекарственная устойчивость связана с мутациями в генах *23S PНК*, *16S рPНК* и *gyrA*. Устойчивость *Нр* к кларитромицину связана с точечными мутациями в нуклеотидах и в гене *23S PНК* [49, 50].

При проведении диагностики *Hp*-инфекции особое внимание необходимо уделять контролю эрадикации. Он должен проводиться через 4–6 нед после завершения терапии. При этом для повышения диагностической ценности контрольного теста настоятельно не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 нед перед исследованием. Ингибиторы протонной помпы следует отменить за 14 дней до теста [26].

Лечение хеликобактерной инфекции

Лечение *Hp*-инфекции (эрадикационная терапия) у большинства ($\geq 90\%$) пациентов требует использования антибактериальных препаратов, к которым восприимчива инфекция. В рекомендациях консенсуса Маастрихт VI предлагается определять чувствительность к антибиотикам (посев или ПЦР) даже до назначения терапии первой линии с целью рационального использования антибиотиков [26]. Это позволяет оценить распространённость резистентности к антибиотикам у ранее не получавших лечение пациентов и влияние любой такой устойчивости на эффективность современных методов эрадикации первой линии. Тем не менее доказательства всё ещё слишком незначительны, чтобы настаивать на всеобщем использовании такой стратегии в рутинной практике.

Стандартная терапия

В соответствии с Маастрихт VI при отсутствии признаков предшествующей *Hp*-инфекции и низких показателях резистентности к кларитромицину (ниже 15%) рекомендуется использовать тройную терапию, содержащую ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, в течение 14 дней или четырёхкомпонентную терапию с висмутом, содержащую ИПП, тетрациклин, метронидазол и висмут. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадротерапия с висмутом или сопутствующая четырёхкратная терапия без висмута, включающая ИПП, кларитромицин, амоксициллин и метронидазол. При неудаче в лечении данными схемами может использоваться трех- или четырёхкомпонентная терапия с левофлоксацином, а при устойчивости к фторхинолонам — комбинация с другими антибиотиками при использовании висмута, ИПП, амоксициллина или рифабутина [26]. Терапия на основе левофлоксацина не рекомендуется в качестве лечения первой линии из-за растущей резистентности к фторхинолонам в некоторых регионах [51]. Однако это может быть рассмотрено в районах, где висмут недоступен и где наблюдается высокая устойчивость к кларитромицину и метронидазолу. Последовательная терапия, состоящая из ИПП и амоксициллина, в течение 5–7 дней с последующим лечением ИПП, кларитромицином и нитроимидазолом в течение 5–7 дней доставляет трудности соответствия требованиям со стороны пациента [52]. Нитазоксанид применяют в терапии на основе фторхинолонов, при этом сообщаются положительные результаты использования данной терапии в качестве вариантов лечения первой или второй линии, хотя данные, подтверждающие этот режим, остаются ограниченными [53].

Препараты, содержащие левофлоксацин, рифабутин, фуразолидон и ситафлоксацин, рассматриваются, главным образом, как варианты терапии при отсутствии других методов борьбы с инфекцией. Основанные на этом

методы эрадикации *Hp* следует применять с осторожностью из-за редких, но потенциально опасных побочных эффектов миелотоксичности и повышения резистентности микобактерий туберкулёза [54]. Джозамицин можно рассматривать как альтернативу кларитромицину, т.к. имеется положительный опыт применения его в различных вариантах терапии *Hp*-инфекции, а структура джозамицина ослабляет механизмы развития к нему резистентности. Джозамицин также имеет меньшую аффинность к изоферменту CYP3A4 в печени, это уменьшает риск взаимодействия с другими препаратами [55]. Метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах показал повышение процента эрадикации *Hp* в результате тройной терапии при удлинении её продолжительности с 7 до 14 дней. Лучшую эрадикацию обеспечивают такие методы лечения, как 10- или 14-дневная тройная терапия с пробиотиком, 10- или 14-дневная терапия на основе левофлоксацина, 14-дневная гибридная терапия и 10- или 14-дневная последовательная терапия [56].

Выбор ИПП также является важным фактором лечения, учитывая, что ИПП второго поколения (эзомепразол, рабепразол) имеют большую эффективность, чем ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол), из-за их метаболизма, который в меньшей степени зависит от цитохрома P450 [57].

Впервые VI Маастрихтский консенсус сформулировал заключение об эффективности нового класса антисекреторных средств — блокаторов калиевых каналов. В комбинированной терапии они превосходят традиционные ИПП, не уступают им в тройной терапии первой и второй линии и имеют преимущества у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам [26, 58].

Калий-конкурентный блокатор секреции соляной кислоты — вонопрозан был выпущен в Японии в 2015 г. [59]. Тройной препарат на основе вонопрозана (вонопрозан, амоксициллин и кларитромицин/метронидазол) показал высокую эффективность и улучшение приверженности пациентов к лечению *Hp*-инфекции [60]. Основываясь на международных рекомендациях и сетевом метаанализе, сравнивающим эффекты различных схем лечения, в настоящее время рекомендуемые схемы лечения инфекции *Hp* являются четырёхкратная терапия без применения висмута в течение 10–14 дней и трехкратная терапия на основе вонопрозана в течение 7 дней [61, 62]. Эти схемы лечения обеспечивают хорошие показатели эрадикации, составляющие примерно 90%, даже в районах, где распространены штаммы, устойчивые к противомикробным препаратам. Однако из-за эмпирического применения нескольких антибиотиков эти схемы по-прежнему имеют присущие им недостатки, которые могут способствовать повышению устойчивости к противомикробным препаратам и вызывать нарушения кишечной микробиоты.

Идеальная концепция эрадикации *Hp* предполагает «простую, экономически эффективную стратегию, которая способствует соблюдению требований, не оказывая негативного воздействия на микробиоту кишечника и не способствуя развитию устойчивости к противомикробным препаратам в будущем» [63]. Эффективной возможностью, которая может соответствовать этой концепции, является двойная терапия, включающая вонопрозан и амоксициллин. Это самый простой режим лечения, ко-

торый обеспечивает приемлемые показатели эрадикации *Hp*, повышает безопасность и переносимость и сводит к минимуму вероятность повышения устойчивости к противомикробным препаратам или возникновения дисбиоза кишечной микробиоты. На данный момент 7-дневная тройная терапия на основе вонопрозана является основным методом эрадикации *Hp* в Японии [64]. Выявлено также, что терапия с вонопрозаном имела наилучшие результаты эрадикации по сравнению с другими препаратами [65]. Недавно показано, что двойная терапия с использованием амоксициллина и вонопрозана является многообещающим методом ликвидации *Hp* в эпоху растущей устойчивости к противомикробным препаратам [66]. Преимущество этого режима также заключается в минимизации устойчивости к антимикробным препаратам и нарушений кишечной микробиоты.

Hp и микробиота желудочно-кишечного тракта — это ещё одна проблема, возникающая при лечении *Hp*-инфекции. Определена отчётливая картина микробиоты желудка с преобладанием *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Streptococcus* в качестве доминирующих родов [34]. Показано, что *Hp* существенно влияет на состав микробиоты желудка. Изменения состава микробиоты желудка ассоциированы не только с инфицированием *Hp*, но и с модуляцией кислотной продукции под воздействием антисекреторных средств или в результате прогрессирования хронического гастрита на всех этапах каскада Корреа. При сравнении различных вариантов терапии (тройной терапии, сопутствующей четырехкратной и четырехкратной с висмутом) с использованием образцов фекалий установлено, что через 2 нед индексы альфа-разнообразия (показатель разнообразия видов микробиоты) после всех трех схем лечения были ниже исходных. Исходные индексы восстановились через 8 нед после тройной терапии, после двух других видов терапии индексы остались низкими в течение первого года [67, 68].

Пробиотики и пребиотики используются при лечении хеликобактерной инфекции, но при этом отмечается высокая вариабельность результатов. В проспективном многоцентровом исследовании с участием 120 пациентов определялось значение включения пребиотиков в лечение по сравнению с пробиотиками и группой плацебо. Показано, что приём пребиотиков и пробиотиков улучшал эрадикацию и снижал побочные эффекты (эрадикация в группе пребиотиков — 95%; пробиотиков — 85,7%; плацебо — 83,3%) [69]. В другом аналогичном исследовании с участием 76 пациентов скорость эрадикации и переносимость лечения также были значительно лучше в группе, получавшей четырехкратную терапию с добавлением пробиотиков и пребиотиков (92,1%), чем в группе плацебо (63,2%) [70].

Вакцины

Уже более 25 лет продолжают попытки разработать эффективную вакцину от *Hp*-инфекции. В первом клиническом исследовании использовалась пероральная вакцина из рекомбинантной уреазы и термолабильного токсина *E. coli* в качестве адьюванта [71]. В 2018 г. в ходе испытания вакцины были объединены *VacA*, *CagA* и белок, активирующий нейтрофилы. Вакцина продемонстрировала безопасность и иммуногенность. Однако по

сравнению с плацебо вакцина не обеспечивала дополнительной защиты от *Hp*-инфекции после заражения *CagA*-положительным штаммом, несмотря на усиление системных гуморальных реакций на ключевые антигены *Hp*. При этом обнаружено спонтанное избавление от *Hp*-инфекции более чем у половины участников группы плацебо, что является замечательным событием и свидетельствует о значимости иммунной защиты у здорового взрослого населения [72]. Усилия по разработке вакцин продолжают на основе мультивалентных эпитопов и иммуноинформатики [73].

Микро- и наночастицы как системы доставки лекарств

Уникальные физико-химические свойства наночастиц, а именно их размер и высокое отношение поверхности к объёму, являются основой для потенциального применения при лечении микробных инфекций. Наночастицы, связанные с лигандами, могут осуществлять доставку антибиотиков и преодолевать физиологические барьеры за счёт их размера, обеспечивая повышенный потенциал взаимодействия с мембранами патогена и клеточными стенками. Антибиотики и другие лекарственные средства могут быть загружены на поверхность или внутрь частицы посредством химической конъюгации, адсорбции или инкапсуляции, а затем доставлены в очаг инфекции. Эти частицы могут защищать антибиотики от деградации при низком pH желудка и пролонгировать их высвобождение [74]. В качестве других альтернативных способов эрадикации *Hp* рассматриваются использование препаратов антител (иммуноглобулины против U33-антигена снижали степень *Hp*-колонизации в желудке у мышей), фаговая терапия, природный хинолон [75].

Заключение

Представленный систематический обзор, основанный на исследованиях с высокой доказательностью, продемонстрировал значительный прогресс в диагностике и лечении *Hp*-инфекции в последние годы. Координация научного поиска закономерностей патогенеза *Hp*-ассоциированных форм патологии, непрерывное совершенствование технологий диагностики и поиск новых средств терапии, периодические хорошо организованные международные пересмотры стандартных методов диагностики и лечения *Hp* способствуют созданию эффективных методов эрадикации *Hp*, сохранению оптимального состава микробиоты желудочно-кишечного тракта и профилактике формирования резистентности к антибиотикам. Особое значение для предупреждения осложнений *Hp*-инфекции имеют оригинальные алгоритмы диагностики с использованием специализированных эндоскопических и молекулярных технологий до и после эрадикации *Hp* при длительном наблюдении и определение ведущих факторов, коррелирующих с высоким риском развития рака желудка.

Обзор свидетельствует о появлении потенциально эффективных и перспективных направлений диагностики и лечения *Hp*-инфекции, в том числе генетической модификации генома *Hp* для обеспечения её существования как симбионта человека и значимого уменьшения её патогенных свойств. При этом секвенирование ново-

го поколения выявляет мутации в генах *Hp*, связанные с её патогенностью и устойчивостью к антибиотикам; создание новых классов и оригинальных лекарственных форм для повышения эффективности эрадикации *Hp* с уменьшением доли антибиотиков и увеличением патогенетически значимых ингибиторов её патогенных факторов для профилактики побочных эффектов, существенного уменьшения эмпирического применения нескольких антибиотиков и повышения комплаентности к лечению.

Литература

(п.п. 1–9; 11; 13–23; 25–43; 45–75 см. References)

10. Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Волынец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А. и др. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (9): 119–27. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127>
12. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Лялюкова Е.А. и др. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (3): 83–96. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-83-96>
24. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему. *Русский Медицинский Журнал*. 2016; 24(11): 673–7.
44. Харитонов А.Ю., Смирнов И.Е., Шавров А.А., Калашникова Н.А. Узкоспектральная видеоэндоскопия в диагностике деструктивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 15(6): 20–4.

References

1. Hooi J.K., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
2. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(36): 12781–808. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12781>
3. Venneman K., Huybrechts I., Gunter M.J., Vandendaele L., Herrero R., Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2018; 23(3): e12483. <https://doi.org/10.1111/hel.12483>
4. Kotilea K., Bontems P., Touati E. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1149: 17–33. https://doi.org/10.1007/5584_2019_357
5. Sukri A., Hanafiah A., Mohamad Zin N., Kosai N.R. Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS*. 2020; 128(2): 150–61. <https://doi.org/10.1111/apm.13034>
6. Borka Balas R., Meliș L.E., Mărginean C.O. Worldwide prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in children. *Children (Basel)*. 2022; 9(9): 1359. <https://doi.org/10.3390/children9091359>
7. Ren S., Cai P., Liu Y., Wang T., Zhang Y., Li Q., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 37(3): 464–70. <https://doi.org/10.1111/jgh.15751>
8. Goh K.L., Chan W.K., Shiota S., Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011; 16(Suppl. 01): 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x>
9. Shah S.C., Iyer P.G., Moss S.F. AGA Clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology*. 2021; 160(5): 1831–41. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>
10. Bel'mer S.V., Kornienko E.A., Volynets G.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kamalova A.A., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (9): 119–27. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127> (in Russian)
11. Song Z., Chen Y., Lu H., Zeng Z., Wang W., Liu X., et al. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by physicians in China: A nationwide cross-sectional study. *Helicobacter*. 2022; 27(3): e12889. <https://doi.org/10.1111/hel.12889>
12. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Dekhnic N.N., Kozlov R.S., Livzan M.A., Lyalyukova E.A., et al. The need to strengthen measures for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Russia. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (3): 83–96. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-83-96> (in Russian)
13. Roberts L.T., Issa P.P., Sinnathamby E.S., Granier M., Mayeux H., Eubanks T.N., et al. *Helicobacter pylori*: a review of current treatment options in clinical practice. *Life (Basel)*. 2022; 12(12): 2038. <https://doi.org/10.3390/life12122038>
14. Weyermann M., Adler G., Brenner H., Rothenbacher D. The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology*. 2006; 17(3): 332–4. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000201257.31155.a0>
15. Mladenova I., Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2018; 64(3): 251–4. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02480-7>
16. Violeta Filip P., Cuciureanu D., Sorina Diaconu L., Maria Vladareanu A., Silvia Pop C. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J. Med. Life*. 2018; 11(3): 187–93. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0035>
17. Ahmadi Hedayati M., Khani D., Sheikhesmaeli F., Nouri B. *ptk2* and *mt2a* genes expression in gastritis and gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 2022: 8699408. <https://doi.org/10.1155/2022/8699408>
18. Santos M.L.C., de Brito B.B., da Silva F.A.F., Sampaio M.M., Marques H.S., Oliveira E., et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J. Gastroenterol*. 2020; 26(28): 4076–93. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4076>
19. Wong F., Rayner-Hartley E., Byrne M.F. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(34): 11950–61. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.11950>
20. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.K., Liao W.C., Wu M.S., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1113–24.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>
21. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988; 48(13): 3554–60.
22. Mao X.Y., Xu S.F., Liu Q., Jiang J.X., Zhang H.H., Sang H.M., et al. Anatomical predilection of intestinal metaplasia based on 78,335 endoscopic cases. *Saudi J. Gastroenterol*. 2016; 22(2): 154–60. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.178528>
23. Mera R.M., Bravo L.E., Camargo M.C., Bravo J.C., Delgado A.G., Romero-Gallo J., et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018; 67(7): 1239–46. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
24. Evsyutina Yu.V. Eradication of *H. pylori*: a modern solution for an old problem. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2016; (11): 673–7. (in Russian)
25. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1(8390): 1311–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91816-6)
26. Malferteiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71(9): 1724–62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
27. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K., Bontems P., Cadranet S., Casswall T., et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017; 64(6): 1–1003. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594>
28. Goodwin C.S., Worsley B.W. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 1993; 22(1): 5–19.
29. Chonwerawong M., Ferrero R.L. Analysis of innate immune responses to *Helicobacter pylori*. *Methods. Mol. Biol*. 2021; 2283: 191–214. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_17
30. De Falco M., Lucariello A., Iaquinto S., Esposito V., Guerra G., De Luca A. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori* pathogenesis. *J. Cell Physiol*. 2015; 230(8): 1702–7. <https://doi.org/10.1002/jcp.24933>
31. Jayamani L., Jayarajan J., Leelakrishnan V., Swaminathan M. *CagA* and *VacA* genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2018; 61(1): 66–9. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_234_17
32. FitzGerald R., Sinha C., Yadegar A., Smith S.M. *Helicobacter pylori* virulence factor genotyping. *Methods. Mol. Biol*. 2021; 2283: 93–106. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_11
33. Hathroubi S., Servetas S.L., Windham I., Merrell D.S., Ottemann K.M. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2018; 82(2): e00001–18. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00001-18>
34. Engstrand L., Graham D.Y. Microbiome and gastric cancer. *Dig. Dis. Sci*. 2020; 65(3): 865–73. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06101-z>
35. Leal Y.A., Flores L.L., Fuentes-Panana E.M., Cedillo-Rivera R., Torres J. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011; 16(4): 327–37. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x>
36. Jambli L.K. Systematic review and meta-analysis on the sensitivity and specificity of ¹³C/¹⁴C-urea breath tests in the diagnosis of *Helicobacter*

- pylori infection. *Diagnostics*. 2022; 12: 2428. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102428>
37. Makristathis A., Hirschl A.M., Mégraud F., Bessède E. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019; 24(1): e12641. <https://doi.org/10.1111/hel.12641>
38. Godbole G., Mégraud F., Bessède E. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2020; 25(Suppl. 1): e12735. <https://doi.org/10.1111/hel.12735>
39. Sabbagh P., Javanian M., Koppolu V., Vasigala V.R., Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 38(6): 1035–45. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03502-5>
40. Cardoso A.I., Maghiar A., Zaha D.C., Pop O., Fritea L., Groza F.M., et al. Evolution of diagnostic methods for Helicobacter pylori infections: From traditional tests to high technology, advanced sensitivity and discrimination tools. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(2): 508. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020508>
41. Wei N., Zhong Z., Shi R. A novel method of grading gastric intestinal metaplasia based on the combination of subtype and distribution. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 61. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01758-6>
42. Saka A., Yagi K., Nimura S., OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig. Endosc.* 2015; 27(7): 734–41. <https://doi.org/10.1111/den.12483>
43. Cheng H.C., Yang Y.J., Yang H.B., Tsai Y.C., Chang W.L., Wu C.T., et al. Evolution of the Correa's cascade steps: A long-term endoscopic surveillance among non-ulcer dyspepsia and gastric ulcer after H. pylori eradication. *J. Formos. Med. Assoc.* 2022; S0929-6646(22)00430-2. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.11.008>
44. Kharitonova A.Yu., Smirnov I.E., Shavrov A.A., Kalashnikova N.A. Narrow-band imaging endoscopy in the diagnosis of destructive changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 15(6): 20–4. (in Russian)
45. Dănilă C., Cardoso I.A., Pop-Crisan A., Marc F., Hoza A., Chirla R., et al. Correlations between endoscopic and histopathological assessment of Helicobacter pylori-induced gastric pathology—a cross-sectional retrospective study. *Life (Basel)*. 2022; 12(12): 2096. <https://doi.org/10.3390/life12122096>
46. Mărginean C.O., Meliș L.E., Săsăran M.O. Traditional and modern diagnostic approaches in diagnosing pediatric Helicobacter pylori infection. *Children (Basel)*. 2022; 9(7): 994. <https://doi.org/10.3390/children9070994>
47. Nezami B.G., Jani M., Alouani D., Rhoads D.D., Sadri N. Helicobacter pylori mutations detected by next-generation sequencing in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens are associated with treatment failure. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57(7): e01834-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01834-18>
48. White J.R., Sami S.S., Reddiar D., Mannath J., Ortiz-Fernández-Sordo J., Beg S., et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology. *Scand. J. Gastroenterol.* 2018; 53(12): 1611–8. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.154245520>
49. Pohl D., Keller P.M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in Helicobacter pylori diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(32): 4629–60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4629>
50. Brennan D., O'Morain C., McNamara D., Smith S.M. Molecular detection of antibiotic-resistant Helicobacter pylori. *Methods Mol. Biol.* 2021; 2283: 29–36. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_4
51. O'Morain N.R., Dore M.P., O'Connor A.J.P., Gisbert J.P., O'Morain C.A. Treatment of Helicobacter pylori infection in 2018. *Helicobacter*. 2018; 23(Suppl. 1): e125197. <https://doi.org/10.1111/hel.12519>
52. Guevara B., Cogdill A.G. Helicobacter pylori: A review of current diagnostic and management strategies. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65(7): 1917–31. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06193-7>
53. Georgopoulos S., Papastergiou V. An update on current and advancing pharmacotherapy options for the treatment of H. pylori infection. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2021; 22(6): 729–41. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1845649>
54. Argueta E.A., Ho J.J.C., Elfanagely Y., D'Agata E., Moss S.F. Clinical implication of drug resistance for H. pylori management. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(12): 1684. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121684>
55. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M., Yuan J.Q., Zhang C., et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015; 351: h4052. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4052>
56. Ierardi E., Losurdo G., Fortezza R.F.L., Principi M., Barone M., Leo A.D. Optimizing proton pump inhibitors in Helicobacter pylori treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(34): 5097–104. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i34.5097>
57. Bunchorntavakul C., Buranathawornsom A. Randomized clinical trial: 7-day vonoprazan-based versus 14-day omeprazole-based triple therapy for Helicobacter pylori. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36(12): 3308–13. <https://doi.org/10.1111/jgh.15700>
58. Chey W.D., Mégraud F., Laine L., López L.J., Hunt B.J., Howden C.W. Vonoprazan triple and dual therapy for Helicobacter pylori infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2022; 163(3): 608–19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.059>
59. Kiyotoki S., Nishikawa J., Sakaida I. Efficacy of vonoprazan for Helicobacter pylori eradication. *Intern. Med.* 2020; 59(2): 153–61. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2521-18>
60. Furuta T., Yamada M., Kagami H., Uotani T., Suzuki T., Higuchi T., et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori. *Digestion*. 2020; 101(6): 743–51. <https://doi.org/10.1159/000502287>
61. Ouyang Y., Wang M., Xu Y.L., Zhu Y., Lu N.H., Hu Y. Amoxicillin-vonoprazan dual therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 37(9): 1666–72. <https://doi.org/10.1111/jgh.15917>
62. Yang C., Li S., Huang T., Lin H., Jiang Z., He Y., et al. Effectiveness and safety of vonoprazan-based regimen for Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2022; 47(7): 897–904. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13637>
63. Suzuki S., Kusano C., Horii T., Ichijima R., Ikehara H. The ideal Helicobacter pylori treatment for the present and the future. *Digestion*. 2022; 103(1): 62–8. <https://doi.org/10.1159/000519413>
64. Tanabe H., Yoshino K., Ando K., Nomura Y., Ohta K., Satoh K., et al. Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to susceptibility-guided proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2018; 17(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0281-x>
65. Hu Y., Zhu Y., Lu N.H. Novel and effective therapeutic regimens for Helicobacter pylori in an era of increasing antibiotic resistance. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7: 168. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00168>
66. Zou S.P., Cheng Q., Feng C.Y., Xu C., Sun M.H. Comparative effectiveness of first-line therapies for eradication of antibiotic-resistant Helicobacter pylori strains: A network meta-analysis. *World J. Clin. Cases*. 2022; 10(35): 12959–70. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i35.12959>
67. Guo Y., Zhang Y., Gerhard M., Gao J.J., Mejias-Luque R., Zhang L., et al. Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020; 69(9): 1598–607. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319696>
68. Sousa C., Ferreira R., Azevedo N.F., Oleastro M., Azeredo J., Figueiredo C., et al. Helicobacter pylori infection: from standard to alternative treatment strategies. *Crit. Rev. Microbiol.* 2022; 48(3): 376–96. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2021.1975643>
69. Shafaghi A., Pourkazemi A., Khosravani M., Fakhrie Asl S., Amir Maafi A., Atrkar Roshan Z., et al. The effect of probiotic plus prebiotic supplementation on the tolerance and efficacy of Helicobacter pylori eradication quadruple therapy: A randomized prospective double blind controlled trial. *Middle East J. Dig. Dis.* 2016; 8(3): 179–88. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2016.30>
70. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(15): e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>
71. Syahnar R., Kharisma D.S., Rayhana R. Helicobacter pylori. Challenge vaccine for humans. In: Desheva Yu., ed. *Vaccine Development*. Intech Open; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101157>
72. Malfertheiner P., Selgrad M., Wex T., Romi B., Borgogni E., Spensier F., et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parental vaccine against Helicobacter pylori in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3(10): 698–707. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30125-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30125-0)
73. Khan M., Khan S., Ali A., Akbar H., Sayaf A.M., Khan A., et al. Immunoinformatics approaches to explore Helicobacter pylori proteome (Virulence Factors) to design B and T cell multi-epitope subunit vaccine. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 13321. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49354-z>
74. Angsantikul P., Thamphiwatana S., Zhang Q., Spiekermann K., Zhuang J., Fang R.H., et al. Coating nanoparticles with gastric epithelial cell membrane for targeted antibiotic delivery against Helicobacter pylori infection. *Adv. Ther. (Weinh)*. 2018; 1(2): 1800016. <https://doi.org/10.1002/adtp.201800016>
75. Yang S.J., Huang C.H., Yang J.C., Wang C.H., Shieh M.J. Residence time-extended nanoparticles by magnetic field improve the eradication efficiency of Helicobacter pylori. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2020; 12(49): 54316–27. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c13101>

Сведения об авторах:

Яковлева Наталья Владимировна, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), yakovleva198@gmail.com; **Корсунский Анатолий Александрович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).