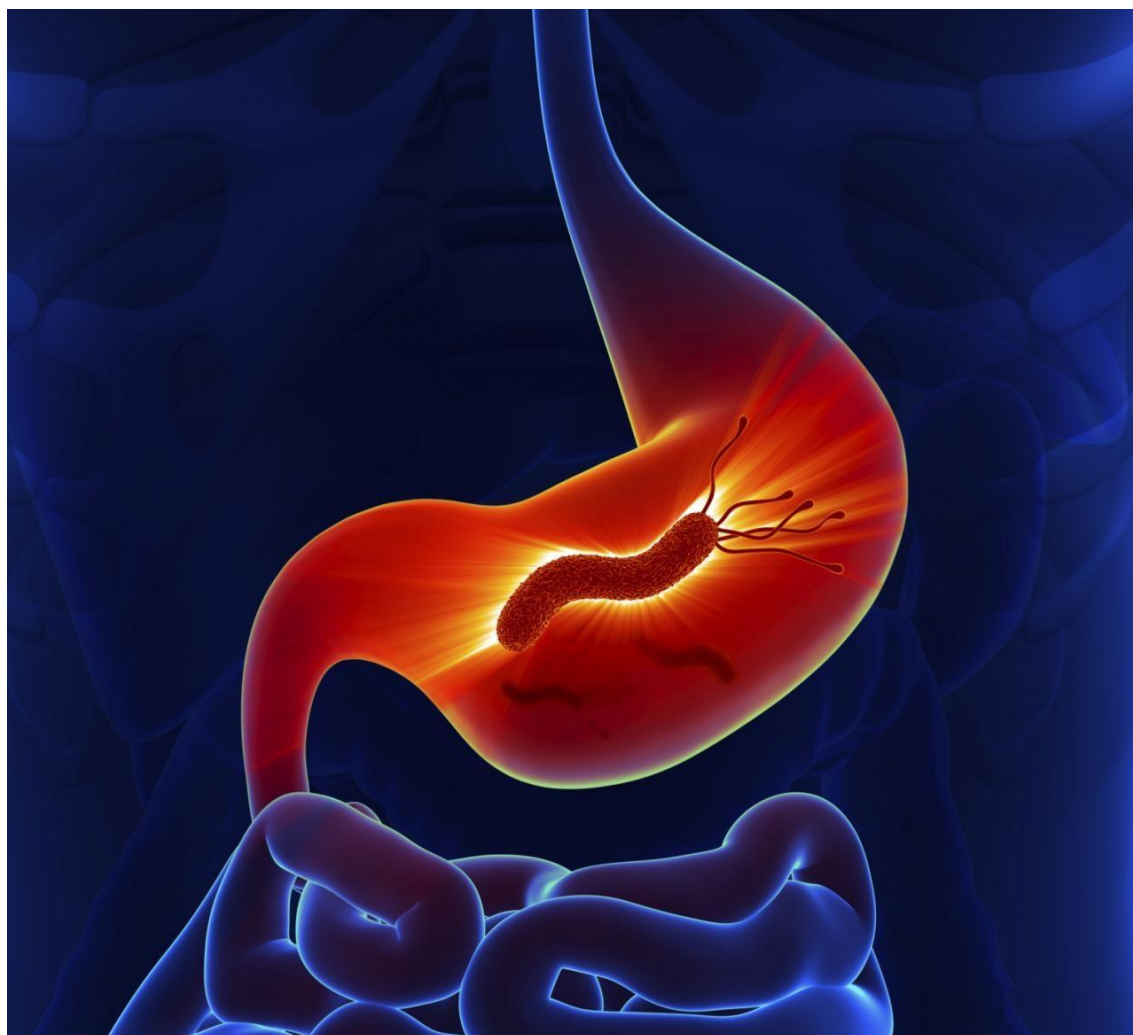


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК
НАО «ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»**

С.С. Курмангалиева

**ГАСТРИТЫ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С
HELICOBACTER PYLORI. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ**
(монография)



ктобе, 2024г.

УДК 616.33-002+616.33-002.44-07-08(035.3)

ББК 54.132я73

К 93

Рецензенты:

1. Сейтханова Б.Т. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
2. Базаргалиев Е.Ш. – к.м.н., асс. профессор, руководитель кафедры внутренних болезней №1 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова»

Автор: С.С. Курмангалиева – к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ЗКМУ имени Марата Оспанова

Гастриты и язвенная болезнь, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Диагностика. Лечение / Монография / Курмангалиева С.С. // Актобе: НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», 2024. – 129 с.

ISBN

Монография посвящена наиболее актуальным проблемам терапии и гастроэнтерологии - язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритам. В работе приведены современные данные эпидемиологии и роли в этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хронических гастритов бактерии *Helicobacter pylori*, представлена современная стратегия эрадикационной терапии заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Приведены результаты собственных исследований: сравнительная характеристика различных методов диагностики инфекции *H. pylori*, фармакобиологическое обоснование выбора эрадикационной терапии, а также анализ факторов риска рецидивирования заболеваний и изучены причины и частота рецидивирования заболеваний желудка и 12-перстной кишки после эрадикационной терапии

Монография будет полезна для врачей общей практики (семейных врачей), терапевтов, гастроэнтерологов, и широкому кругу медицинских работников и обучающимся.

УДК 616.33-002+616.33-002.44-07-08(035.3)

ББК 54.132я73

ISBN

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом: протокол заседания Ученого совета НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова» №1 (818) от 30.09.2024

© С.С. Курмангалиева

СОДЕРЖАНИЕ

Обозначения и сокращения.....	3
Введение.....	4
1. Глава I. Современное состояние H. pylori- ассоциированных заболеваний	
1.1 Инфекция H. pylori: эпидемиология, значение в этиопатогенезе гастродуоденальных заболеваний, методы диагностики.....	9
1.2 Современная стратегия эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с H. pylori.....	21
1.3 Проблема рецидивирования заболеваний желудка и 12-перстной кишки после проведения эрадикационной терапии.....	24
2. Методология исследования	
2.2 Методы исследования H. pylori.....	33
3. Оптимизация эрадикационной терапии	
3.1 Общая характеристика клинического материала.....	43
3.1 Сравнительная характеристика различных методов диагностики инфекции H. pylori.....	42
3.2 Факторы риска рецидивирования заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с H. pylori–инфекцией.....	57
3.3. Фармакобиологическое обоснование выбора эрадикационной терапии.....	77
3.4 Контроль эрадикационной терапии.....	83
3.5 Причины и частота рецидивирования после эрадикационной терапии.....	92
Заключение.....	101
Список использованных источников.	104

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АТ - антитела

АХБТ – антихеликобактерная терапия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГДЗ – гастродуоденальная зона

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДНРЯ – длительно нерубцующиеся язвы

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОП – оптическая плотность

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИФА – иммуноферментный анализ

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЖ - слизистая оболочка желудка

ХГ – хронический гастрит

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭТ – эрадикационная терапия

ЯБ – язвенная болезнь

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

ЯБДПК – язвенная болезнь 12-перстной кишки

Ig A - иммуноглобулин А

Ig G - иммуноглобулин G

H. pylori - *Helicobacter pylori*

MALT - "ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидная ткань"
(mucosa-associated lymphoid tissue)

Vac A -вакуолизирующий цитотоксин

ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах мира были проведены национальные и региональные исследования по изучению инфекции *Helicobacter pylori*, диагностике и лечению ассоциированных с ним заболеваний. *Helicobacter pylori*-инфекция широко распространена во всем мире - выявляется более чем у 60% населения земного шара, частота инфицирования ею увеличивается с возрастом. Огромные размеры и разнообразие этнического состава предполагают актуальность этой проблемы и в Казахстане.

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения объявила *H. pylori* из-за его растущей устойчивости к антибиотикам одним из 12 «приоритетных патогенов» и учитывая его статус угрозы общественному здоровью и канцерогена группы 1, согласно Международному агентству по изучению рака (МАИР) поместила его в категорию высокого приоритета.

Показатели эрадикации резко снизились, что напрямую влияет на качество жизни пациентов, а также на расходы на здравоохранение. Причиной столь неблагоприятных исходов лечения является отсутствие убедительных обоснований в выборе эрадикационной терапии. Необходимо учитывать все факторы, влияющие на снижение показателей эрадикации *Helicobacter pylori*, особенно растущую устойчивость к антибиотикам. Необходим постоянный мониторинг антибиотикочувствительности штаммов *Helicobacter pylori*.

Врачу важно четко и ясно объяснить пациенту, какое лечение ему следует принимать, заранее предупредить о возможных побочных эффектах и разъяснить о возможном рецидиве заболевания, в случае несоблюдения назначенных схем, режима лечения. Разъяснить роль некоторых факторов рецидивирования язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1 Инфекция *Helicobacter pylori*: эпидемиология, значение в этиологии и патогенезе гастродуоденальных заболеваний, методы диагностики

В настоящее время роль *H.pylori* в развитии хронического гастрита и язвенной болезни считается доказанной [1,2,3,4].

Хронический гастрит, обусловленный хеликобактериями, называется хеликобактерным или ассоциированным с хеликобактерной инфекцией [1,2,3]. Он составляет около 80% всех видов хронического гастрита [5]. Согласно П.Я. Григорьеву и А.В. Яковенко, *H.pylori* в 95% случаев вызывают антральный гастрит.

Нелеченная инфекция *H.pylori* может привести к предраковым поражениям, включая атрофический гастрит, метаплазию и дисплазию. Метаанализ 2024 года, проведенный Малдером и коллегами, оценил эти поражения в группах населения со средним риском в регионах с различными показателями заболеваемости раком желудка: низкими (<6 на 100 000), средними (6-15 на 100 000) и высокими (>15 на 100 000) [6]. Исследование показало увеличение показателей этих поражений в странах с более высокой заболеваемостью раком желудка ($p < 0,1$) [6].

Хроническая инфекция *H.pylori* связана со спектром желудочно-кишечных расстройств, от легкого гастрита до более тяжелых состояний, таких как язвенная болезнь [7]. Кроме того эпидемиологические данные свидетельствуют о потенциальной связи между инфекцией *H.pylori*, приобретенной в детстве, и повышенном риске развития аденокарциномы желудка и лимфомы лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой, в более позднем возрасте [8]. Эти долгосрочные последствия подчеркивают необходимость решения проблемы инфекции *H.pylori* у детей как важнейшего приоритета общественного здравоохранения.

Значительное снижение распространенности *Helicobacter pylori* было зафиксировано в развитых странах, тогда как показатели инфицирования в развивающихся странах остаются высокими [3]. На Ближнем Востоке распространенность инфекции *H. pylori* варьировалась от 40,9% до 77,2% [5]. *H. pylori* может инфицировать пациентов разных возрастных групп; однако пациенты пожилого возраста более подвержены инфицированию *H. pylori* и последующим желудочным заболеваниям [8]. Другие детерминанты, связанные с инфекцией *H. pylori*, включают пол, уровень образования и социально-экономический статус [9].

В Соединенных Штатах (США) было показано, что рак желудка снизился в более поздних когортах рождения, с начала 1900-х по 2000 годы [10]. Была выдвинута гипотеза о когортном эффекте в странах с высоким уровнем дохода, связанном с *H. pylori*, но известно, он ранее не был продемонстрирован в глобальном масштабе [11]. С учетом того, что такие факторы, как индустриализация и санитария, как полагают, влияют на приобретение *H. pylori* [12], различия между возрастными когортами, вероятно, влияют на тенденции *H. pylori* и, таким образом, способствуют тенденциям рака желудка. Что касается возрастных эффектов, считается, что *H. pylori* обычно приобретается в детстве, хотя было показано, что распространенность увеличивается с возрастом [13]. Определение более надежных глобальных тенденций инфицирования *H. pylori* на основе возраста может помочь распутать связь между инфекцией и тенденциями рака желудка, расширяя работу, которая была проделана ранее в развитых странах [14]. Влияние *H. pylori* на возрастную когорту и возраст, ранее изученное с помощью Национального обследования здоровья и питания США (NHANES), дает, возможно [15]. Однако эти данные обеспечивают ограниченный охват по временному периоду и местоположению и требуют обновления для улучшения оценки тенденций. Недавние исследования на глобальном уровне в основном были сосредоточены на профилях факторов риска *H. pylori* у детей и вариациях распространенности в связи с

экономическими или социальными условиями или временем [16,17], но тенденции по возрасту или возрасту на глобальном уровне остались в значительной степени неисследованными.

Исследования предложили несколько путей передачи *H. pylori*, однако ни один преобладающий механизм пока не был обозначен. Передача от человека к человеку включает вертикальные и горизонтальные пути. Вертикальная передача определяется внутрисемейным распространением *H. pylori* от родителей к детям. Напротив, горизонтальная передача может происходить при контакте между людьми вне домохозяйства или через загрязнение окружающей среды [18]. Фекально-оральный и орально-оральный пути являются наиболее распространенными путями передачи, особенно в раннем детстве [19]. Более того, эпидемиологические исследования выявили связь между приобретением *H. pylori* и использованием загрязненной воды и плохой практикой санитарии [20].

Понимание эпидемиологии, динамики передачи и патогенных механизмов *H. pylori* имеет важное значение для разработки более эффективных стратегий профилактики и лечения. Современные исследования подробно описали глобальное распространение *H. pylori*, при этом показатели инфицирования существенно различаются в зависимости от региона и населения [21]. В развивающихся странах распространенность может превышать 70%, что в основном обусловлено такими факторами, как плохие санитарные условия и перенаселенность. Напротив, в развитых странах распространенность заболевания, как правило, ниже, во многом благодаря более высоким стандартам гигиены и развитой инфраструктуре здравоохранения. Несмотря на успехи в понимании патогенеза *H. pylori* и разработку эффективных методов его искоренения, точные механизмы, посредством которых *H. pylori* способствует раку желудка, все еще изучаются [22].

Примерно 50% населения мира серопозитивны к *H. pylori* [23]. В промышленно развитых странах распространенность инфекции *H.*

pylori заметно снизилась [24]. Более того, частота *H. pylori* часто значительно выше среди иммигрантов первого и второго поколения из развивающихся стран в западные страны [25]. Ранее было подсчитано, что люди с положительным результатом теста на *H. pylori* имеют на 10–20% повышенный риск развития язвенной болезни и на 1–2% повышенный риск развития дистального рака желудка. Всемирная организация здравоохранения объявила *H. pylori* канцерогеном класса 1 [26].

На Ближнем Востоке распространенность инфекции *H. pylori* варьировалась от 40,9% до 77,2% [27]. *H. pylori* может инфицировать пациентов разных возрастных групп; однако пациенты пожилого возраста более подвержены инфицированию *H. pylori* и последующим желудочным заболеваниям [28]. Другие детерминанты, связанные с инфекцией *H. pylori*, включают пол, уровень образования и социально-экономический статус [29].

Исследования предложили несколько путей передачи *H. pylori*, однако ни один преобладающий механизм пока не был обозначен. Передача от человека к человеку включает вертикальные и горизонтальные пути. Вертикальная передача определяется внутрисемейным распространением *H. pylori* от родителей к детям. Напротив, горизонтальная передача может происходить при контакте между людьми вне домохозяйства или через загрязнение окружающей среды [30]. Фекально-оральный и орально-оральный пути являются наиболее распространенными путями передачи, особенно в раннем детстве [31]. Более того, эпидемиологические исследования выявили связь между приобретением *H. pylori* и использованием загрязненной воды и плохой практикой санитарии [32].

H. pylori — это высокоподвижный всепроникающий патобионт, характеризующийся арсеналом детерминант вирулентности, которые благоприятствуют патогенным потенциалам бактерий в запуске иммуномодулирующих реакций и адаптивных механизмов [33]. Благодаря сложным взаимодействиям с агентами окружающей среды и генетикой хозяина эти факторы организуют успешную колонизацию слизистой

оболочки желудка и установление заболевания [34,35]. Бактериальный метаболизм и колонизация в слизистой оболочке желудка облегчаются выработкой уреазы, которая катализирует гидролиз мочевины до аммиака и углекислого газа, что приводит к повышению желудочного pH, тем самым позволяя бактериям легко перемещаться через слизь [36]. Более того, *H. pylori* может иметь остров патогенности *cag* (*cag-PAI*), который кодирует многокомпонентную систему секреции IV типа шприца (T4SS) и эффекторный белок CagA. При транслокации в эпителиальные клетки желудка CagA подвергается фосфорилированию тирозина, вызывая морфофункциональные изменения, такие как клеточная пролиферация, экспрессия IL-8 и удлинение клеток. *H. pylori* может секретировать многофункциональный токсин, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), способствующий вакуолизации клеток и другим механизмам, которые препятствуют эпителиальным клеткам желудка, таким как некроз и апоптоз [33].

Чтобы выжить в суровых условиях желудка, патоген мигрирует в различные отделы желудка, прокладывая путь для развития широкого спектра патологических изменений от поверхностного гастрита до аденокарциномы желудка [37]. Для каждого из этих клинических сценариев точная диагностика может быть сложной задачей для гастроэнтерологов и основана на клиническом состоянии пациента и локальной доступности оборудования [38]. Диагностический подход включает как инвазивные, так и неинвазивные методы (SAT (тест на антиген в кале), UBT (уреазный дыхательный тест) и серологические тесты) [39]. Инвазивные процедуры требуют сбора биопсии во время эндоскопии для проведения гистологического анализа, ПЦР (полимеразная цепная реакция), RUT (быстрый уреазный тест) и посева [40]. Интересно, что клиническая чувствительность и специфичность гистологического исследования биопсий желудка по-прежнему является золотым стандартом метода с высокой чувствительностью и специфичностью [41].

В докладе Киотского глобального консенсуса по гастриту *H. pylori* эндоскопическая оценка статуса *H. pylori* объявлена подходящим методом для выявления инфекции *H. pylori*, при этом повышая диагностическую ценность целевых биопсий [41]. Следует отметить, что эндоскопические отклонения могут не исчезнуть, а повышенный риск развития рака желудка может сохраняться даже после эрадикации *H. pylori* [42]. Таким образом, в настоящее время исследовательские усилия сосредоточены на эндоскопическом прогнозировании статуса *H. pylori* и наблюдении за предопухолевыми поражениями [43]. Помимо оценки патологических характеристик, связанных с инфекцией *H. pylori* (активность нейтрофилов, хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия и рак желудка), обновленная Сиднейская система является наиболее широко используемым методом гистологической классификации и градации гастрита [44].

В странах с низким и средним уровнем дохода качество национальных популяционных онкологических регистров остается низким и ограниченным, что затрудняет реализацию профилактических и скрининговых стратегий, а также планирование программ борьбы с раком. В 2020 году регион Ближнего Востока и Северной Африки (MENA) был зарегистрирован как регион с низким уровнем (4,8%) заболеваемости раком желудка [45]. В Ливане эпидемиологические исследования патологий желудка проводятся редко. Заболеваемость раком желудка была самой низкой (5–6%) в Ливанском национальном онкологическом реестре в период с 2008 по 2015 год [46]. Совсем недавно данные, полученные из Ливанского национального института патологии, сообщили о заболеваемости в 15,5% [47]. Примечательно, что эти случаи обычно диагностируются на поздних стадиях, что объясняет рост показателей смертности, делая рак желудка третьей по частоте причиной смерти, связанной с раком [48]. Несмотря на широкую распространенность *H. pylori*, необходимо исследовать уровень знаний и осведомленность об этой инфекции в определенных демографических

сгментах [49]. Уровень осведомленности и знаний о *H. pylori* имеет решающее значение для инициатив общественного здравоохранения, поскольку он может быть использован для целевых образовательных программ и вмешательств [50,51].

Понимание эпидемиологии, динамики передачи и патогенных механизмов *H. pylori* имеет решающее значение для разработки лучших стратегий профилактики и лечения. Кроме того, исследование моделей устойчивости к антибиотикам имеет важное значение для информирования клинической практики и обеспечения постоянной эффективности схем эрадикации. Текущие исследования подробно документировали глобальную распространенность *H. pylori*, при этом показатели инфицирования сильно различаются в разных регионах и группах населения [52]. В развивающихся странах распространенность может превышать 70%, в основном из-за таких факторов, как плохие санитарные условия и перенаселенные условия проживания. Напротив, распространенность в развитых странах, как правило, ниже, что часто объясняется лучшими гигиеническими практиками и инфраструктурой здравоохранения. Несмотря на достижения в нашем понимании патогенеза *H. pylori* и разработку эффективных методов эрадикации, проблемы с устойчивостью к антибиотикам и лечением рецидивирующих инфекций остаются. Более того, точные механизмы, посредством которых *H. pylori* способствует развитию рака желудка, все еще изучаются [53].

Несмотря на тот факт, что язвенная болезнь желудка и рак желудка, часто встречающиеся заболевания в Казахстане, причины их изучены недостаточно. Население Казахстана состоит примерно на 40% из казахов и на 40% из русских. Частота инфицированности *H.pylori* среди разных этнических групп населения неизвестна. Исследования кыргызских ученых доказали отсутствие влияния этнических особенностей на распространение *H.pylori* в группах: русские и кыргызы [54].

Хеликобактерии попадают в просвет желудка с загрязненной ими пищей, с проглатываемой слюной или с поверхности недостаточно продезинфицированных гастроскопа, желудочного зонда [55]. Также одним из основных звеньев распространения данной инфекции является семейный фактор, при котором передача инфекции происходит в результате тесного контакта между членами семьи [56].

H. pylori — это высокоподвижный всепроникающий патобионт, характеризующийся арсеналом детерминант вирулентности, которые благоприятствуют патогенным потенциалам бактерий в запуске иммуномодулирующих реакций и адаптивных механизмов [57]. Благодаря сложным взаимодействиям с агентами окружающей среды и генетикой хозяина эти факторы организуют успешную колонизацию слизистой оболочки желудка и установление заболевания [58,59]. Бактериальный метаболизм и колонизация в слизистой оболочке желудка облегчаются выработкой уреазы, которая катализирует гидролиз мочевины до аммиака и углекислого газа, что приводит к повышению желудочного pH, тем самым позволяя бактериям легко перемещаться через слизь [60]. Более того, *H. pylori* может иметь остров патогенности *cag* (*cag-PAI*), который кодирует многокомпонентную систему секреции IV типа шприца (T4SS) и эффекторный белок *CagA*. При транслокации в эпителиальные клетки желудка *CagA* подвергается фосфорилированию тирозина, вызывая морфофункциональные изменения, такие как клеточная пролиферация, экспрессия IL-8 и удлинение клеток. *H. pylori* может секретировать многофункциональный токсин, вакуолизирующий цитотоксин (*VacA*), способствующий вакуолизации клеток и другим механизмам, которые препятствуют эпителиальным клеткам желудка, таким как некроз и апоптоз [61]. Колонизировав слизистую желудка, *H. pylori* выделяет значительные количества ферментов каталазы и алкогольдегидрогеназы. Также *H. pylori* вызывает повышение уровня сывороточного гастрина, который, в свою очередь, повышает продукцию соляной кислоты [62].

1.2. Современная стратегия эрадикационной терапии заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

Национальный институт здоровья США в 1994 году впервые предложил унифицировать схемы терапии *H. pylori* [63].

Однако уже спустя два года выяснилось, что эти рекомендации явно уступают новым методическим подходам по эрадикационной терапии, которые стали успешно внедряться в странах Западной Европы (Нидерланды, Бельгия, Франция, Германия, Швеция и др.). Европейская группа по изучению *H. pylori* совместно с представителями Национальных обществ гастроэнтерологов и практикующими врачами-гастроэнтерологами организовали и провели в Маастрихте (Нидерланды) в 1996 г конференцию, результатом которой явился «Маастрихтский консенсус», т.е. унифицированное руководство по лечению инфекции *H. pylori*. В сентябре 2000г вторично была организована и проведена в Маастрихте международная встреча, которая ответила на два главных вопроса: кого и как лечить [64]. Впервые обе линии терапии (первая и вторая) оказались включены в один пакет, и впервые было четко определено, что в случае неудачи со схемой тройной терапии необходимо воспользоваться квадротерапией. В марте 2005г во Флоренции был выработан Консенсус Маастрихт III, который состоит из трех разделов. В первом изложены дополнительные аспекты показаний к антихеликобактерной терапии, основанные на доказанных в последнее время новых патогенных свойствах бактерии *Helicobacter pylori*. В настоящее время антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных соглашениях.

Текущие руководства рекомендуют классическую висмутовую квадротерапию (ингибиторы протонной помпы (ИПП, например, омепразол), препарат висмута и два антибиотика (например, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол)) для инфекции *H. pylori* [65]. Однако массовое использование антибиотиков может нарушить баланс желудочно-

кишечной микробиоты, что приведет к побочным реакциям, включая тошноту, рвоту и диарею, тем самым снижая приверженность лечению и его эффект [66]. Между тем, поскольку устойчивость *H. pylori* к антибиотикам постепенно растет во всем мире, показатель успешности эрадикации антибиотикотерапии заметно снизился за последнее десятилетие, а диарея и другие побочные реакции появляются все чаще [67]. Более того, с углублением исследований микробиома кишечника потенциальные неблагоприятные эффекты антибиотикотерапии (особенно повторного и длительного применения антибиотиков) на микробиоту кишечника также привлекли широкое внимание. Исследования показали, что микробиота кишечника значительно нарушается через неделю после терапии эрадикации *H. pylori*, при этом большинство микробных сообществ возвращаются к уровню до лечения в течение 4 недель. Однако некоторым микробным сообществам может потребоваться до шести месяцев для восстановления, и даже после 4 лет лечения микробиота все еще нарушена [68].

Текущие клинические рекомендации даже при отсутствии клинических симптомов при диагностированной *H. pylori* –ассоциированном заболевании рекомендуют проводить эрадикационную терапию [69,70]. Учитывая высокую распространенность бактерии и необходимость лечения, необходим тщательный выбор эрадикационной терапии первой линии для обеспечения высокой эффективности и снижения риска развития устойчивости к антибиотикам. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрило схемы лечения первой линии для *H. pylori*, включая тройную терапию на основе ингибиторов протонной помпы (ИПП), т.е. (омепрозол, лансопрозол, эзомепрозол, рабепрозол, а также с включением кларитромицина и амоксициллина или метронидазола). Кроме того в Соединенных Штатах к вариантам первой линии эрадикации *H. pylori* добавлена тройная терапия, включающая рифабутин (омепрозол, амоксициллин, и рифабутин пролонгированного действия). За пределами

США схемы лечения, включающие рифабутин, часто используются в качестве экстренной помощи.

Подавление кислотности и лечение *H. pylori* является ключевым компонентом схемы лечения. Повышенный внутрижелудочковый рН способствует росту бактерий, тем самым способствуя размножению бактерий *H. pylori*. Повышение внутрижелудочного рН увеличивает стабильность некоторых антибиотиков, в том числе кларитромицина и амоксициллина [71,72]. Это особенно актуально для амоксициллина, который очень чувствителен к кислоте и поэтому требует одновременного применения и кислотоподавляющей терапией [73,74,75].

Глобальная распространенность инфекций *H. pylori* составила 43% в период с 2011 по 2022 год, что создает значительную клиническую и общественную нагрузку на здравоохранение [76]. Пероральные препараты с трудом поддерживают эффективную концентрацию препарата в желудке из-за короткого времени удержания в желудке (GRT) и отсутствия нацеливания и стабильности препарата [77,78]. Текущее клиническое лечение инфекций *H. pylori* направлено на подавление *H. pylori* с помощью многодозовой квадротерапии, включающей соли висмута, ингибиторы протонной помпы и два антибиотика [79,80]. Однако традиционные многодозовые квадротерапии, несмотря на свою эффективность, представляют проблемы, такие как головные боли, тошнота, диарея, дисбактериоз кишечника и другие побочные эффекты от чрезмерного использования антибиотиков, что может привести к плохому соблюдению пациентом режима лечения и повышению устойчивости к антибиотикам [81,82,83].

Существует несколько стратегий в отношении управления инфекцией *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью, включая тест и лечение, эмпирическое лечение и длительную терапию подавления кислоты. Текущие руководства рекомендуют стратегию тест и лечение у пациентов с язвенной болезнью [84]. У пациентов с кровоточащей язвенной болезнью

эмпирическое лечение *H. pylori* было предложено как экономически эффективное [84,85,86]. Однако чувствительность тестов на *H. pylori* может быть снижена в условиях кровоточащей язвы, что может привести к общей выгоде в пользу эмпирической эрадикации [88]. Стратегия эмпирического лечения более привлекательна у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, учитывая более высокую распространенность инфекции *H. pylori* по сравнению с язвой желудка. Однако врачи обычно не решаются назначать эмпирическое лечение из-за страха ненужного лечения, приводящего к потенциальным нежелательным явлениям, особенно если у пациента не было осложнений, связанных с язвой. У пациентов, у которых во время эндоскопического обследования на диспепсию обнаруживается язва двенадцатиперстной кишки, обычно берутся желудочные биопсии для проверки на инфекцию *H. pylori*. Хотя чувствительность гистопатологии высока, обнаружение *H. pylori* зависит от ряда факторов, включая место, количество и размер желудочных биопсий, метод окрашивания и уровень опыта обследующего патолога [89].

Хотя эмпирическая терапия *H. pylori* кажется привлекательной для пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, отсутствуют клинические данные, подтверждающие такую стратегию. Кроме того, доступные исследования анализа решений ограничены, и большинство исследований сосредоточены на пациентах с кровоточащей язвой желудка, у которых польза эмпирической терапии может быть увеличена за счет более низкой чувствительности тестов на *H. pylori* в этой ситуации [86,87,90]. Аналогичным образом, пациенты с осложнением, связанным с язвой, таким как кровотечение или перфорация, с гораздо большей вероятностью будут продолжать длительную кислотосупрессивную терапию, что ограничивает дополнительную пользу эмпирической терапии *H. pylori*.

1.3. Проблема рецидивирования заболеваний желудка и 12-перстной кишки после проведения эрадикационной терапии

Причины неспособности искоренить инфекцию *H. pylori* можно объяснить фактами, связанными с хозяином, бактерией и системой здравоохранения. Среди факторов, связанных с бактериями, наиболее распространенным является устойчивость к противомикробным препаратам. Показатели резистентности к противомикробным препаратам варьируют от 10-34% для кларитромицина, от 11-30% левофлоксацина и от 23 до 56% для метронидазола [91]. Географические показатели резистентности к антибиотикам различаются, и эти различия увеличиваются с годами [92]. В Мексике устойчивость к кларитромицину составляет 13%, метронидазолу – 60%, амоксициллину – 4%, тетрациклинам – 2%, а двойная устойчивость к метронидазолу/кларитромицину составляет 13% [93]. Следует отметить, что устойчивость к амоксициллину и тетрациклинам встречается очень редко, а устойчивость к препаратам висмута не описана [94]. Некоторые бактерии обладают фенотипической устойчивостью к антибактериальным препаратам, что означает, что они могут расти в присутствии антибиотиков, а также активными механизмами, связанными с генетическими мутациями, для смягчения стресса, вызванного антибиотиками [95]. Помимо фенотипа резистентности с неэффективностью лечения связаны еще два фенотипа: толерантности и персистенции [95]. Толерантность определяется как способность бактериальной клетки выживать при воздействии высоких концентраций антибиотиков без изменения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) за счет замедления основных бактериальных процессов. Такой фенотип может быть приобретен при воздействии различных стрессовых воздействий окружающей среды [96,97]. Персистенция – это явление, при котором популяция бактерий проявляет эпигенетические признаки неактивности и вызывает метаболическую активность, которая обеспечивает устойчивость к антибиотикам [98,99]. Характерными чертами персистентного фенотипа являются стабильная

клеточная активность, отсутствие роста или измененных моделей продукции антибиотиков, а также способность быстро возвращаться к нормальным моделям роста и активности после прекращения антибиотикотерапии, что создает оптимальные условия для их развития [95, 99,100]. Фенотипическая резистентность и фенотипическая персистенция не являются наследуемыми фенотипами, а скорее фенотипами резистентности, которые не используют активный механизм для противостояния стрессу, связанному с антибиотиками.

Тенденции к резистентности и персистенции не зависят от лечения лекарственными средствами и зависят от фенотипа резистентности. Различные клеточные механизмы в большей или меньшей мере объясняют явления толерантности. Основными из них являются общая реакция на стресс, устойчивость к окислительному стрессу, система бактериальной коммуникации (сенсум кворум), сигнальная система (p)ppGpp и модули токсин-антитоксин [101]. Важной фенотипической характеристикой *H. pylori* является то, что при активации реакции на стресс она может претерпевать морфологическую толерантность, т.е. из активной спиральной формы переходить в неактивную кокковидную форму [102,103]. Кокковидные формы устойчивы к желудочному соку и антибиотикам, что позволяет им обходить иммунную систему и вырабатывать более эффективную резистентность. Более того, они вырабатывают секрет, позволяющий развивать устойчивость к хроническим инфекциям, не теряя при этом факторов вирулентности [104,105].

Помимо того, что кокковидная форма *H. pylori* затрудняет лечение, она представляет собой диагностическую проблему, поскольку ее невозможно культивировать, она дает ложноотрицательные результаты в заключительных тестах с мочевиной, меченной ^{13}C , и может затруднять морфологическую идентификацию при биопсии [106]. Несмотря на иммунологические защитные механизмы макроорганизма *H. pylori* обладает различными механизмами, позволяющими обходить, нарушать и манипулировать

иммунным ответом, как врожденным, так и адаптивным, тем самым предотвращая уничтожение бактерии *H. pylori* [107,108]. Некоторые из последствий уклонения от врожденного иммунного ответа включают в себя причинно-следственную аберрантную передачу сигналов и посредничество сигналов Toll-подобных рецепторов, лектиновых рецепторов С-типа, а также использование молекулярной мимикрии [109]. Чтобы избежать обнаружения липополисахаридов (ЛПС), TLR *H. pylori* обладает структурными изменениями, которые ограничивают их обнаружение [110, 111].

Что касается факторов макроорганизма, то генетические и экологические факторы связанные с неспособностью искоренить инфекцию *H. pylori*, например, полиморфизмы CYP2C19 являются одним из основных факторов, влияющих на пациента. Эти полиморфизмы изменяют метаболизм и, в свою очередь, эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП), особенно препаратов первого поколения (омепрозол, лансопрозол) [112]. В гене CYP2C19 имеется 21 полиморфизм, три из которых определяют активность фермента, характеризующего фенотип метаболитатора CYP2C19 ингибитора протонной помпы (ИПП) человека [112, 113].

Что касается факторов окружающей среды, курение часто приводит к неудачам в ликвидации *H. pylori*. Курение увеличивает секрецию желудочного сока, уменьшает секрецию слизи и снижает желудочный кровоток, снижая эффективность ИПП и антибиотиков [91, 114]. К другим факторам, влияющим на эрадикацию *H. pylori*, связь с которыми не доказана относятся диабет и ожирение [115].

Помимо основных факторов, связанных с макроорганизмом и бактерией, существуют факторы здравоохранения, которые способствуют неспособности искоренить инфекцию *H. pylori* [91]. Крайне важным фактором является желание пациента пройти лечение. Уровень приверженности, при котором не наблюдается дальнейшего улучшения показателей успешности эрадикации инфекции *H. pylori*, неизвестен, но исследования показывают, что минимальная приверженность, необходимая

для достижения успеха, составляет от 60% до 90% соблюдения режима лечения [116,117]. Для улучшения приверженности лечению были предложены различные стратегии, такие как использование приложений для смартфонов по охране здоровья или текстовых сообщений напоминаний [91,118,]. Врач должен четко объяснить причины назначения лекарств, инструкции по дозировке и ожидаемые побочные эффекты, подчеркивая исключительную важность завершения полного курса лечения [91]. Побочные эффекты, связанные с терапией по эрадикации *H. pylori*, включают тошноту, рвоту, диарею и изменение вкуса, наличие которых может привести к прекращению лечения до его завершения и способствовать несоблюдению режима лечения и неэффективности лечения [119].

В настоящее время уже накоплен достаточный опыт амбулаторного лечения больных ЯБ в поликлинических условиях. Существенной разницы в результатах эффективности рубцевания и проценте эрадикации *H. pylori* у больных, пролеченных в поликлинических условиях и в стационаре, нет.

В отличие от других бактерий, которые приобретают устойчивость к антибиотикам посредством горизонтального переноса плазмид *H. pylori* имеет вертикальный перенос точечных мутаций, которые постепенно усиливаются из-за селективного давления оказываемого применением антибиотиков [106]. Основные механизмы устойчивости включают мутации ключевых остатков в белках, связывающих антибиотики, регуляцию транспортных систем или проницаемости мембран для снижения поглощения антибиотиков, повышенную активность поглотителей кислорода и модуляцию функции ферментов, участвующих в метаболизме бактериальных препаратов [120,121,122].

Кларитромицин – макролид, который связывается с пептидил трансферазой областью молекулы 23S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (23S рРНК) на 50S рибосомальной субъединице. Устойчивость к кларитромицину обусловлена точечными мутациями в гене *rfl*, который кодирует нуклеотиды 2142 и 2143 23S рРНК. В порядке убывания

Частоты A2143G, A2142G, A2142C – это три различные мутации, обнаруженные у *H. pylori* устойчивого к кларитромицину [123]. Мутации A2142G, A2142C связаны с высоким уровнем перекрестной резистентности ко всем макролидам, тогда как мутация A2143G связана с высоким уровнем резистентности к эритромицину, и промежуточной резистентности к клиндамицину и стрептограмину [124].

Клиническое значение устойчивости к нитроимидазолам (метронидазол, тинидазол) не столь значительное, как в случае макролидов. При лечении нитроимидазолами хеликобактерных инфекций, ассоциированных с устойчивостью к данному классу антибиотиков, частота эрадикации снижается с 80–90% до 60–80%. Механизм резистентности связан с мутациями в ферментных системах (нитроредуктазах) микроорганизмов. В развивающихся странах частота выделения резистентных к нитроимидазолам штаммов может достигать 80–90%, в то время как в Европе этот показатель колеблется от 0 до 49 %.

Метронидазол – пролекарство, которое должно проникнуть в бактериальную клетку. После проникновения перуватоксидоредуктаза восстанавливает электронно-окислительный флаводоксин или ферредоксин и нитрогруппу метронидазола до анионных радикалов, которые ингибируют синтез нуклеиновых кислот [120, 121, 125,126]. Устойчивость к метронидазолу может развиваться посредством различных механизмов, включая повышенную клеточную активность, сниженную активность нитроредуктазы, снижение поглощение антибиотиков, или сниженную активность ферментов [120,121]. Основным механизмом резистентности является снижение нитроредуктазы и последующая активация метронидазола. Мутации, которые инактивируют оксидоредуктазы, такие как *rdxA* (нечувствительная к кислороду НАДФН-нитроредуктаза), *frxA* (НАДФ-флавинооксидоредуктаза) и *fdxB* (ферредоксин-подобный фермент) напрямую приводят к дефициту нитроредуктазы *H. pylori* [121,125,126]. Следует отметить, что метронидазол является одним из немногих

препаратов, способных преодолеть резистентность, при этом препарат *in vivo*, особенно когда препарат используется в составе тройной или четверной терапии.

Амоксициллин – это бета-лактамный антибиотик, механизм действия которого заключается в связывании с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) для ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий [120,121,127]. Хотя в геноме *H. pylori* были обнаружены β-лактамазы, активность β-лактамаз не была обнаружена [120,121,123]. Наиболее важным механизмом резистентности к амоксициллину являются мутации в генах, кодирующих ПСБ, в частности мутации в гене *pbp1A*, приводящие к заменам аминокислот в 61-транспептидазном регионе ПСБ1. Отсутствие гена, кодирующего *PBP4*, также связано с устойчивостью к амоксициллину [125,124,128]. Вторым механизмом повышения МПК амоксициллина против штаммов *H. pylori* является снижение проницаемости мембраны для антибиотика [121]. Мутации в генах *hopB* и *hopC*, кодирующих белки порина, обуславливают устойчивость к амоксициллину [129,130].

Тетрациклины – бактериостатические антибиотики, которые связываются с 30S рибосомальной субъединицей и подавляют синтез белка [120,121]. Основным механизмом устойчивости к этой группе антибиотиков являются мутации в спирали молекулы 16S рРНК, особенно в положениях 926-928, сайте связывания тетрациклина [124,131]. Вторым механизмом резистентности, описанным у штаммов, устойчивых к тетрациклину, является наличие эффлюксных насосов, которые снижают внутриклеточную концентрацию тетрациклинов [120,125].

Два механизма, связанных с множественной лекарственной устойчивостью *H. pylori* – это образование биопленки и эффлюксные насосы [132,133]. Семейство эффлюксных насосов особенно важно, поскольку они связаны с устойчивостью к различным препаратам. *H. pylori* содержит группу из 4 генов, которые считаются насосами семейства RND. Биопленки, образующие *H. pylori*, представляют собой бактериальные сообщества,

встроенные в многомерную матрицу внеклеточных полимерных веществ, которые связаны с хронической инфекцией и снижают восприимчивость к нескольким видам антибиотиков [103,132]. Оба механизма вызывают провоспалительный и неинвазивный ответ [132].

Антихеликобактерная терапия способствует существенному снижению частоты рецидивов в течение года с 70% до 4-5% [3].

Иногда консервативная терапия оказывается неэффективной. Это может быть обусловлено такими факторами: часто рецидивирующим течением язвенной болезни и формированием рефрактерных гастродуоденальных язв [134,135].

Новые методы лечения *H. pylori* основываются на метаанализах, ретроспективных исследованиях в определенных группах населения. Идет усиленный поиск лекарственных препаратов, режимом с высоким уровнем эрадикации. Исторически разработка антибиотиков не приносила прибыли фармацевтическим компаниям, поскольку она требует многолетних исследований схем лечения и существует риск быстрого развития резистентности, что делает новый препарат непригодным в качестве альтернативы. Поэтому изучаются новые лекарственные варианты терапии, включая использование новых лекарств, вакцин, пробиотиков, нанотехнологий.

Новые стратегии борьбы с резистентностью направлены на оптимизацию факторов, влияющих как на бактерию, так и на хозяина, для достижения лучших результатов. Эффективность антибиотиков заключается в том, что препарат действует в нейтральной среде желудка, подавляя желудочную кислоту. В этой связи упоминается применение более высоких доз ИПП второго поколения, учитывая их метаболизм в печени в меньшей степени зависит от CYP2C19 (рабепрозол, пантопрозол), а их максимальный эффект в желудке должен быть достигнут в течении аналогичных дней (3-5 дней), хотя их период полувыведения более длительный. На сегодняшний

день идут разработки новых лекарственных препаратов группы ИПП, а также антибиотиков, нацеленных на *H. pylori*.

Следует отметить, что разработка новых методов лечения важна, но нельзя упускать текущие проблемы. Проблема заключается не в отсутствии терапевтических возможностей, а в отсутствии программ эпидемиологического надзора для выявления показателей устойчивости к антибиотикам и беспорядочного использования схем лечения без четко доказанной эффективности.

2 МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

В соответствии с поставленной целью и задачами нами было проведено продленное открытое нерандомизированное исследование. Клинико-лабораторные показатели, полученные в ходе обследования наших пациентов, сравнивались в динамике (до и после окончания терапии), а также в течение года после лечения (продленное).

В рамках работы было проведено комплексное обследование 217 пациентов, мужчин - 77 (35,5%), женщин - 140 (64,5%).

Контингент лиц составил: пациенты, состоящие на диспансерном учете, городских поликлиник (№№ 5, 9) г. Алматы – 69 (31,8%), и пациенты, обратившиеся за врачебной помощью в гастроэнтерологический кабинет поликлиники Учебно-консультативного центра (УКЦ) Казахстанского медицинского университета – 148 (68,2%).

В результате исследований были выявлены следующие нозологические формы заболевания: у 35 больных (16,13%) – ЯБЖ, у 68 (31,33%) – ЯБДПК, у 114 (52,53%) – ХГ (таблица 1).

Диагноз хронических гастритов и язвенной болезни устанавливались согласно клиническим протоколам, утвержденным в РК [136,137].

Таблица 1 - Распределение пациентов по нозологии (абс, %)

Нозологическая форма	Абс	%
Язвенная болезнь желудка	35	16,1
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	68	31,3
Хронический гастрит	114	52,6
Всего	217	100

Критерием включения пациентов явилось: не употребление любых антибактериальных препаратов за 30 дней до начала исследований,

отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, письменное согласие на участие в исследовании.

Среди обследованных пациентов была выявлена сопутствующая патология (таблица 2). Наиболее часто встречалась ГЭРБ: у 12 (34,3%) пациентов ЯБЖ; у 29 (42,6%) пациентов ЯБДПК и у 44 (38,6%) пациентов ХГ. Дисфункция сфинктера Одди встречалась у 23 (33,8%) пациентов ЯБДПК, у 11 (31,4%) пациентов ЯБЖ, у 27 (23,7%) пациентов ХГ. Хронический холецистит и панкреатит наиболее часто встречались среди пациентов ЯБДПК – 19 (27,9%) и 14 (20,6%) случаев соответственно. Среди обследованных больных выявлено 13 случаев сопутствующей патологии в виде ишемической болезни сердца: 9 (7,9%) - среди пациентов ХГ и 4 (5,9%) - среди пациентов ЯБДПК.

Таблица 2 – Сопутствующая патология среди обследованных пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Сопутствующая патология	ЯБЖ n=35		ЯБДПК n=68		ХГ n=114	
	абс	%	абс	%	абс	%
ГЭРБ	12	34,3	29	42,6	44	38,6
Дисфункция сфинктера Одди	11	31,4	23	33,8	27	23,7
Хронический панкреатит	5	14,3	14	20,6	18	15,8
Хронический холецистит	7	20,0	19	27,9	27	23,7
ИБС. Стабильная стенокардия	-	-	4	5,9	9	7,9

Как видно из представленной таблицы 3, среди обследованных пациентов городские жители составляли 143 (65,9%) пациента, сельские жители - 74 (34,1%) пациента. Из 35 пациентов ЯБЖ городские жители составляли 26 (74,3%), сельские жители – 9 (25,7%) человек. Из 68 пациентов ЯБДПК городские жители составляли 48 (70,6%), сельские жители – 20 (29,4%) человек. Из 114 пациентов ХГ городские жители составляли 69 (60,5%), сельские жители – 45 (39,5%) человек.

Таблица 3 – Распределение пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ по месту жительства (абс, %)

Нозологическая форма	Жители города		Жители села	
	абс	%	абс	%
Язвенная болезнь желудка n=35	26	74,3	9	25,7
Язвенная болезнь 12-перстной кишки n=68	48	70,6	20	29,4
Хронический гастрит n=114	69	60,5	45	39,5

Все пациенты в каждой нозологии были распределены по полу и возрасту (таблица 4). Среди пациентов ЯБЖ мужчин было 11 (31,4%), женщин - 24 (68,6%). Наибольшее количество пациентов наблюдалось в возрасте от 40 до 50 лет - 24 (68,6 %). Средний возраст составил $44,8 \pm 1,8$ лет.

Таблица 4 - Распределение пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ по возрасту и полу (M±m)

Нозологическая форма		М	Ж	1 гр	2 гр	3 гр	4 гр	5 гр
				≤ 29	30-39	40-49	50-59	≥ 60
ЯБЖ n=35	абс	11	24	4	6	14	6	5
	%	31,4	68,6	$11,4 \pm 5,4$	$17,1 \pm 6,4$	$40,0 \pm 8,3$	$17,1 \pm 6,4$	$14,3 \pm 5,9$
ЯБДПК n=68	абс	39	29	12	17	16	13	10
	%	57,4	42,6	$17,6 \pm 4,6$	$25,0 \pm 5,3$	$23,5 \pm 5,1$	$19,1 \pm 4,8$	$14,7 \pm 4,3$
ХГ n=114	абс	27	87	34	29	23	17	11
	%	23,7	76,3	$29,8 \pm 4,3$	$25,4 \pm 4,1$	$20,2 \pm 3,8$	$14,9 \pm 3,3$	$9,6 \pm 2,8$

Среди пациентов ЯБДПК мужчин было 39 (57,4%), женщин - 29 (42,6%). Преобладающее число пациентов в возрасте от 30 до 50 лет - 45 (66,2%). Средний возраст составил $43,2 \pm 1,5$ лет.

Среди пациентов ХГ мужчин было 27 (23,7%), женщин - 87 (76,3%). Наибольшее количество пациентов пришлось на возраст от 20 до 40 лет – 86 (75,4%). Средний возраст составил $38,5 \pm 1,3$ лет (таблица 4).

Как видно из представленной таблицы 5, среди пациентов ЯБЖ впервые выявленная язва обнаружена в 3 (8,6%) случаях. Наибольшее количество составили пациенты с длительностью язвенного анамнеза от 1 до 5 лет - 20 (57,1%) случаев. Средняя длительность анамнеза составила $6,8 \pm 1,1$ лет.

Таблица 5 - Длительность анамнеза у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Длительность анамнеза	ЯБЖ n=35		ЯБДПК n=68		ХГ n=114	
	абс	%	абс	%	абс	%
Впервые выявленная язва	3	$8,6 \pm 4,7$	4	$5,9 \pm 2,9$	-	-
До 1 года	2	$5,7 \pm 3,9$	3	$4,4 \pm 2,5$	22	$19,3 \pm 3,7$
От 1 до 3 лет	8	$22,9 \pm 7,1$	12	$17,6 \pm 4,6$	31	$27,2 \pm 4,2$
От 3 до 5 лет	7	$20,0 \pm 6,8$	14	$20,6 \pm 4,9$	27	$23,7 \pm 4,0$
От 5 до 10 лет	6	$17,1 \pm 6,4$	18	$26,5 \pm 5,4$	13	$11,4 \pm 3,0$
От 10 до 15 лет	3	$8,6 \pm 4,7$	8	$11,8 \pm 3,9$	8	$7,0 \pm 2,4$
Более 15 лет	6	$17,1 \pm 6,4$	9	$13,2 \pm 4,1$	13	$11,4 \pm 3,0$

Среди пациентов ЯБДПК впервые выявленная язва обнаружена в 4 (5,9%) случаях. Продолжительность заболевания по каждой нологической форме представлено в Таблице 5.

Средняя продолжительность анамнеза составила $5,9 \pm 0,6$ лет.

Резюме. Контингент лиц составил: 31,8% - пациентов, состоящих на диспансерном учете, городских поликлиник (№№ 5, 9) г. Алматы и 68,2% пациентов, обратившихся за врачебной помощью в гастроэнтерологический кабинет поликлиники Учебно-консультативного центра (УКЦ) Казахстанского медицинского университета. Из 217 обследованных больных было выявлено: у 35 больных (16,13%) – ЯБЖ, у 68 (31,33%) – ЯБДПК, у 114 (52,53%) – ХГ, хронический гастрит – 114 (52,5%) пациентов. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречалась ГЭРБ у 34,3% пациентов ЯБЖ, у 42,6% пациентов ЯБДПК, у 38,6% пациентов ХГ и дисфункция сфинктера Одди - у 23 (33,8%) пациентов ЯБДПК, у 11 (31,4%) пациентов ЯБЖ и у 27 (23,7%) пациентов ХГ. Среди обследуемых 143 (65,9%) пациента - городские жители, 74 (34,1%) пациентов - сельские жители.

Отмечено преобладание женщин среди пациентов ЯБЖ (68,7%) и ХГ (76,3%); в тоже время, среди пациентов ЯБДПК мужчины составили более половины контингента – 57,4%. Хроническим гастритом наиболее часто страдали молодые женщины в возрасте до 29 лет - 29,8% случаев. Подавляющее количество пациентов во всех трех нозологических формах приходится на самый трудоспособный возраст (до 50 лет) – ЯБЖ - 24 (68,6%) случая, ЯБДПК - 45 (66,2%), ХГ 86 (75,4%) случаев. Средняя продолжительность анамнеза заболевания существенно не различалась. При ЯБЖ составила $6,8 \pm 1,1$ лет; среди пациентов ЯБДПК - $7,7 \pm 0,8$ года, среди пациентов ХГ - $5,9 \pm 0,6$ лет.

2.2 Методы исследования клинические, эндоскопические, микробиологические и гистологические

На всех больных заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК). В ИРК фиксировались паспортные данные, жалобы, анамнезис morbi и vita, а также данные лабораторных и инструментальных исследований.

Фиброгастроуденоскопия. Согласно протоколу исследования проводился у всех больных, с целью взятия биоматериала (биоптатов) для микроскопического бактериологического и гистологического исследования. Первый раз, также для установления диагноза, на 45 день - для контроля эрадикационной терапии и в течение года после завершения эрадикационной терапии у всех пациентов с рецидивом заболевания.

Эндоскопические исследования проводились в утреннее время, натощак (перед выполнением процедуры - 12 часовое голодание). При проведении фиброгастроуденоскопии опытный эндоскопист оценивал перистальтику, цвет стенок пищевода, желудка, 12-перстной кишки, наличие эрозий и язв с их подробным описанием размера, глубины, расположения. Уточнялась топография гастрита (антральный отдел, тело, пангастрит).

Обследование проводилось в эндоскопическом кабинете поликлиники Учебно-консультативного центра Казахского медицинского университета, с использованием гибкого фиброгастроскопа фирмы «Olympus» «CV-100» (производство Япония). Во время эзофагогастроуденоскопии проводилась прицельная биопсия: при первичном осмотре - 2 биоптата из антрального отдела и 1 биоптат из тела желудка; при контроле эрадикации – в связи с транслокацией бактерии в тело желудка из антрального отдела взятие биоптата менялось: два из тела желудка и один из антрального отдела.

Исследование включало серологический, гистологический, микроскопический и бактериологический методы диагностики. Завершающим этапом являлось определение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам. Исследования проводились в 2-х исследовательских центрах: в лаборатории Казахского медицинского университета, под руководством д.м.н., профессора П.Н. Дерябина и в лаборатории Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева под руководством к.м.н. Т.В. Мека-Меченко. Гистологические исследования проводились в лаборатории Казахского

научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева под руководством к.м.н. Т.В. Мека-Меченко.

С целью получения чистой культуры возбудителя заболевания, идентификации бактерии с последующим определением чувствительности к антибактериальным препаратам был проведен бактериологический метод исследования. Во время фиброгастродуоденоскопии проводился забор биоптатов слизистой оболочки желудка. Взятие биоптатов проводился неоднократно: до начала эрадикационной терапии, на 45 день после завершения терапии, а также у больных в течении года если возникал рецидив заболевания.

Транспортировка биопсийного материала осуществлялась в стерильном физиологическом растворе в течение 1 часа после взятия материала. Подготовка проб включала гомогенизацию исследуемых биоптатов.

Микроскопический метод. С целью выявления микробных тел микроскопическим методом. Для микроскопического исследования по общепринятой методике готовились мазки-отпечатки на предметных стеклах, окрашивались по Грамму и изучались в световом микроскопе МС50 (Австрия) с иммерсионной системой при увеличении 90x7. Параллельно для изучения подвижности бактерий готовились препараты «раздавленная капля».

Гистологический метод. Проводилось изучение ткани желудка, наличие бактерий *H. pylori*, количество, изменение ткани при колонизации, а также учитывая, что бактерия *H. pylori* является канцерогеном, определялась дисплазия, метаплазия (если имелась).

Определение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам методом диффузии в агар с применением бумажных дисков и методом разведения в агаре.

У всех выделенных культур дискодиффузным методом на *Campilobacter*-агаре изучали чувствительность к антибактериальным препаратам: группа макролидов (эритромицин, кларитромицин,

азитромицин), группа пенициллина (ампициллин, амоксициллин), группа нитроимидазолов (метронидазол), группа нитрофуранов (фуразолидон). группа тетрациклинов (доксциклин, тетрациклин) и группа фторхинолонов (ципрофлоксацин).

Иммунологические методы. С целью выявления антител Ig G к *H. pylori* иммуноферментный анализ проводили при первичном обследовании и в течение года при рецидиве заболевания. Забор крови проводили из локтевой вены утром натощак. Определение активности сывороточных антител, специфичных к *H. pylori*, проводили в ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства «Вектор Бест» (Россия).

ИФА проводили по стандартной методике в соответствии с инструкцией, прилагаемой к тест-системам.

Также применяли набор *H. pylori* Ig G Elisa Cat. N601040.01 – Voixit Plc и тест-система D-3752 ХеликоБест-антитела. Исследования проводились в лаборатории Казахстанского медицинского университета под руководством д.м.н., профессора П.Н. Дерябина и в лаборатории Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева под руководством к.м.н. Т.В. Мека-Меченко.

Эрадикационная терапия назначалась с учетом чувствительности выделенных культур к антибактериальным препаратам, продолжительностью 7 дней. Контроль эрадикации осуществлялся на 45 день после завершения курса АХБТ микроскопическим, гистологическим, бактериологическим методами диагностики. Иммуноферментный анализ в качестве метода контроля эрадикационной терапии не применялся.

При рецидиве заболевания в процессе наблюдения за больными в течение 1 года после эрадикационной терапии, изучались факторы, влияющие на неэффективность эрадикационной терапии.

Общее количество выполненных исследований отражено в таблице 6.
Таблица 6 - Общее количество выполненных исследований

Наименование исследования	Количество
---------------------------	------------

Фиброгастродуоденоскопия	376 исследований
Бактериологическое исследование биоптатов желудка	1124 посевов, с выделением чистой культуры
Микроскопическое исследование: приготовление мазков из биоптатов	1124 мазков
Гистологическое исследование биоптатов желудка	1124 препаратов
ИФА (иммуноферментный анализ крови)	232 проб

Статистические методы

Для статистической обработки применялась программа SPSS-25 (SPSS Inc, Chicago, IL, США), Statistica10 (StatSoftInc., США). Для описательной статистики количественных переменных были использованы среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), и в случае распределения, отличного от нормального медиана (Me) и 25 и 75 процентиля (Me (q25-q75)). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критериев Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W-test. При отсутствии нормального распределения между показателями использовались непараметрические методы: U-test Манна-Уитни для сравнения двух и нескольких групп критерий Крускала-Уоллиса. Обобщенные модели линейной регрессии для анализа связи изучаемых результатов с возможными предикторами: для бинарных результатов - бинарная логистическая регрессия доверительный интервал (ДИ) как оценка величины эффекта, 95% вероятность соответствующего соотношения (ОШ), для порядковых результатов - в качестве оценки объема использовалась модель пропорциональных шансов (пропорциональное отношение правдоподобия согласно 95% ДИ). Для отражения объективного состояния сравниваемых методов диагностики проводилось изучение чувствительности (sensitivity) по формуле на основе построения четырехпольной таблицы [149].

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

(1)

где, a – количество больных, у которых изучаемый тест оказался положительным, c – количество больных, у которых изучаемый тест оказался отрицательным.

Для определения статистической значимости сравниваемых совокупностей был использован критерий χ^2 Пирсона (показатель соответствия) при уровне значимости $p < 0,05$, который вычислялся по формуле::

$$\chi^2 = \frac{\sum (\varphi - \varphi_1)^2}{\varphi_1} \quad (2)$$

где: φ - фактические (эмпирические) данные

φ_1 - «ожидаемые» (теоретические) данные, вычисленные на основании нулевой гипотезы.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнительная характеристика различных методов диагностики инфекции *H. pylori*

Эндоскопическая картина у 35 (100%) обследованных пациентов ЯБЖ характеризовалась наличием язвенного дефекта, из них в 9 (25,7±7,4%) случаях язва была обнаружена в области малой кривизны и передней стенки желудка, в 16 (45,7±8,4%) случаях - в антральном и в 10 (28,6±7,6%) случаях - в пилорическом отделе.

При эндоскопическом обследовании 68 пациентов ЯБДПК в 9 (13,2±4,1%) случаях язвы находились в состоянии ремиссии – постязвенная деформация бульбарной зоны.

В 59 (86,8±4,1%) случаях обнаружено обострение процесса. У всех пациентов язвы локализовались в луковице 12-перстной кишки, из них у 39 (66,1 ±6,2%) – на передней стенке, у 20 (33,9±6,2%) – на задней стенке.

Как видно из таблицы 7, размеры язвенных дефектов варьировали в диапазоне от 0,5 см и более 1,5 см.

Таблица 7 - Размеры язв по данным эндоскопического исследования у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК (абс,%)

Размеры язв (см)	ЯБЖ n=35		ЯБДПК n=68	
	абс	%	абс	%
≤0,5	5	14,3±5,9	13	19,1±4,8
0,6-1,0	21	60,0±8,3	34	50,0±6,1
1,1-1,5	7	20,0±6,8	11	16,2±4,5
>1,5	2	5,7±3,9	1	1,5±1,5
ремиссия	-	-	9	13,2±4,1

По данным обследования формы язвенных дефектов были разнообразными от овальной до неправильной, чаще регистрировалась - звездчатая. Во всех случаях язвенной болезни при эндоскопическом исследовании выявлялся гастродуоденит различного типа и степени выраженности.

При эндоскопическом исследовании пациентов ХГ в 14 (12,3±3,1%) случаях обнаружилась пятнистая гиперемия различной величины и выраженности, отечность слизистой всего желудка, обильное образование слизистого секрета (таблица 8). У 29 (25,4±4,1%) пациентов вышеуказанные изменения локализовались преимущественно в антральном отделе.

У 44 (38,6±4,6%) пациентов на фоне гиперемии и отечности выявлены эрозии, причем, у 27 (61,4±7,3%) из них эрозии локализовались в антральном отделе желудка, у 17 (38,6±7,3%) – в области привратника. Из 44 пациентов с эрозиями желудка, в 17 (38,6±7,3%) случаях размеры эрозий составляли 0,1см, в 19 (43,2±7,5%) – эрозии 0,2-0,3см, и в 8 (18,2±5,8%) случаях - более 0,3 см.

Таблица 8 - Эндоскопические результаты обследования пациентов ХГ (абс, %)

Пациенты	Неатрофический катаральный гастрит		Неатрофический эрозивный гастрит		Атрофический гастрит	Всего
	Антральный отдел	Пангастрит	Антральный отдел	Область привратника		
абс	29	14	27	17	27	114
%	25,4±4,1*	12,3±3,1	23,7±4,0*	14,9±3,3	23,7±4,0*	100
*p<0,05						

Эндоскопическая картина атрофического гастрита выявлена у 27 (23,7±4,0%) пациентов. В случае атрофического гастрита обнаруживалась бледность, сглаженность и истончение слизистой оболочки с сероватым

оттенком. Просвечивание сосудов подслизистого слоя. Секрет слизистый в незначительном количестве. При неатрофическом гастрите секреторная функция желудка не страдает и вырабатывает достаточный объем слизи, но при атрофическом гастрите, происходят морфологические изменения слизистой оболочки желудка, истончение слизистого слоя и нарушение его секреции [138,139]. В 17 ($63,0 \pm 9,3$) случаях очаги атрофических изменений были локализованы в пилорической области, атрофические изменения СОЖ комбинировались с очагами воспаления в виде участков гиперемии и отека слизистой оболочки тела желудка. У 10 ($37,0 \pm 9,3$) пациентов наблюдались распространенные атрофические изменения.

Инфекция *H.pylori* в желудке на современном этапе рассматривается как причинный фактор хронического атрофического гастрита [138]. В наших исследованиях у 27 (23,7%) пациентов с хроническим гастритом обнаружена атрофия слизистой оболочки желудка.

Таким образом, локализация пептических язв и эрозий следует за излюбленными участками паразитирования бактерий *H.pylori*. Достоверно ($p < 0,05$) чаще поражения встречались в антральном отделе желудка, что совпадает с данными литературы [141]. Язва желудка встречались в антральном отделе в 16 ($45,7 \pm 8,4\%$) случаях. Из 87 пациентов с неатрофическим гастритом поражение антрального отдела желудка достоверно ($64,4\%$; $p < 0,01$) преобладает над поражением других отделов желудка.

На морфологические особенности слизистой оболочки желудка влияет длительность заболевания: $13,3 \pm 1,5$ лет привело к распространенной атрофии слизистой желудка, продолжительность персистенции *H.pylori* $9,1 \pm 0,5$ лет привело к очаговой атрофии слизистой желудка и при неатрофическом гастрите продолжительность заболевания составила - $3,8 \pm 0,5$ лет. Отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия в формировании атрофических изменений слизистой оболочки желудка от длительности заболевания.

При изучении частоты рецидивирования в зависимости от морфологических изменений слизистой оболочки желудка было выявлено, при неатрофическом гастрите у 78 (89,6%) пациентов имело место, часто рецидивирующее течение заболевания. Продолжительность обострений не превышала 10 дней. В межрецидивном периоде у 48 (61,5%) больных субъективные проявления болезни отсутствовали. В 60 (76,9%) случаях их провоцировали грубые пищевые погрешности. Из 17 пациентов с очаговым атрофическим гастритом в 11 (64,7%) случаях заболевание протекало без выраженных проявлений обострения и ремиссии, в 6 (35,3%) случаях имело место рецидивирующее течение. Продолжительность рецидивов увеличилась и составляла более 14 дней, в среднем в $13,9 \pm 0,59$ дня. У пациентов с распространенным атрофическим гастритом часто рецидивирующее течение заболеваний встречалось в 6 (60,0%) случаях. Замечено, именно у данной категории пациентов наблюдается длительный период обострений ($p < 0,05$). В среднем длительность обострения равнялась $20,8 \pm 0,9$ дней.

Во время эндоскопического исследования у 85 пациентов был обнаружен эзофагит различной степени выраженности, классификация эзофагита устанавливалась согласно классификации Savary-Miller [142]. Легкая степень эзофагита выявлена у 55 (64,7%) пациентов: ЯБЖ - 5 ($9,1 \pm 3,9\%$) случаев, ЯБДПК - 16 ($29,1 \pm 6,1\%$), ХГ - 34 ($61,8 \pm 6,6\%$) случая. Эндоскопическая картина характеризовалась отеком и гиперемией слизистой оболочки пищевода диффузным или в виде продольных полос.

Эзофагит средней тяжести выявлен у 24 (28,2%) пациентов: ЯБЖ - 5 ($20,8 \pm 8,3\%$) случаев, ЯБДПК - 9 ($37,5 \pm 9,9\%$), ХГ - 10 ($41,7 \pm 10,1\%$) случая. Наблюдались значительно выраженные отечность гиперемия слизистой оболочки, покрытые белесовато-серыми налетами фибрина, легко кровоточащие при контакте. Значительно сниженная эластичность слизистой оболочки, утолщение ее складок. Воспалительные изменения нарастали по направлению к дистальному отделу пищевода.

Тяжелая степень эзофагита наблюдалась у 6 (7,1%) пациентов: ЯБЖ- 2 (33,3±19,2%) случая, ЯБДПК – 3 (50,0±20,4%), ХГ – 1 (16,7±15,2%) случай, характеризовалась наличием эрозий и язв, отечностью и гиперемией слизистой.

Визуально различаемый заброс желчи в момент исследования отмечены у 43 (19,8%) пациентов.

При гистологическом исследовании 651 биоптатов от 217 пациентов бактерия *H. pylori* выявлена в 195 (29,9%) биоптатах от 99 (45,6%) пациентов.

Из 35 пациентов ЯБЖ бактерия обнаружена в 14 (40,0%) случаях, среди 68 пациентов ЯБДПК *H. pylori* обнаружена в 33 (48,5%) случаях, среди 114 пациентов ХГ бактерия *H. pylori* обнаружена в 52 (45,6%) случаях, достоверных различий выявить не удалось ($p>0,05$) (Таблица 9).

Гистологический метод обследования одновременно с обнаружением *H. pylori*. позволил провести морфологическую оценку слизистой оболочки желудка, охарактеризовать изменения структуры различных отделов желудка (атрофия, метаплазия), оценить выраженность и активность воспалительной реакции [141]. Данный метод специфичен для *H. pylori* – инфекции.

Таблица 9 - Частота обнаружения *H.pylori* гистологическим методом у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Всего	Выявлено <i>H.pylori</i>		Чувствительность (%)
		абс	%	
ЯБЖ	35	14	40,0±8,3	40,0
ЯБДПК	68	33	48,5±6,1	48,5
ХГ	114	52	45,6±4,7	45,6
p>0,05				

В наших исследованиях выявляется преимущественно лимфоплазмочитарное хроническое иммунное воспаление, а именно местный нейтрофильный его компонент, отражающий обострение хронического гастрита. Высокая гистологическая активность гастрита сопровождается

наличием лимфоидных фолликулов и крипт-абсцессов. Наиболее высокая воспалительная реакция в СОЖ - антральном отделе.

При анализе биоптатов антрального отдела желудка все морфологические изменения были сгруппированы в 4 группы. В первую группу вошли гистологические изменения характерные для хронического антрального гастрита, в стадии обострения - 48,4% биоптатов. Для второй группы была характерная гистологическая картина хронического антрального гастрита, в стадии обострения, со склерозом слизистой оболочки - 36,8% биоптатов. В третью группу вошли гистологические изменения характерные для хронического преимущественно антрального гастрита с атрофией слизистой и очаговой дисплазией средней степени - 9,6% биоптатов. Для четвертой группы характерная картина хронического глубокого антрального гастрита, с очаговой кишечной метаплазией покровно-ямочного эпителия, умеренного склероза слизистой оболочки в стадии обострения - 5,2%.

1. Слизистая оболочка желудка и желудочные ямки выстланы цилиндрическим эпителием. Желудочные ямки глубокие, отдельные из них расширены. Антральные железы расположены группами. В просвете желудочных ямок, антральных желез отмечается скопления полиморфноядерных лейкоцитов. Собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрована лимфоцитами и плазматическими клетками, полиморфноядерными лейкоцитами.

2. Покровный эпителий слизистой оболочки желудка высокий цилиндрический с умеренно компактным ядром, расположенным базально. На поверхности слизистой оболочки отмечается отложения слизистого секрета. Желудочные ямки средней глубины, выстланы цилиндрическим эпителием. Антральные железы местами сгруппированы. Эпителий желез цилиндрический с несколько уплощенным овальной формы ядром, расположенным базально и пенистой светлой цитоплазмой. В строме отмечается выраженная лимфоплазматическая инфильтрация диффузного

характера с участием лейкоцитов. В глубоких отделах слизистой оболочки отмечается скопления лимфоцитов в виде лимфатического фолликула. В строме отмечается очаговые разрастания соединительнотканых волокон.

3. Фрагмент слизистой оболочки желудка с резким истончением. В цилиндрическом покровном эпителии отмечаются единичные бокаловидные клетки. Желудочные ямки глубокие. Собственная пластинка слизистой оболочки очагово-склерозирована, с умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Железы антрального типа расположены группами. В отдельных желудочных ямках и железах отмечаются умеренно выраженный полиморфизм, базофилия ядер.

4. Местами в слизистой оболочке желудка, в покровно-ямочном эпителии выявляются бокаловидные клетки, в собственной пластинке слизистой оболочки отмечается выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, с участием полиморфноядерных лейкоцитов. Желудочные ямки глубокие. Антральные железы расположены группами, вокруг отдельных желез отмечается разрастание волокнистой соединительной ткани. В некоторых антральных железах среди эпителия отмечаются клетки с эозинофильной цитоплазмой.

В наших исследованиях мы выявили полную зрелую кишечную метаплазию. Кишечная метаплазия желудочного эпителия определяется у 3-6% здоровых лиц. Она наблюдается практически у каждого больного атрофическим гастритом (Золотаревский В.Б. и соавт., 1989г). Метаплазия слизистой оболочки является результатом глубокого нарушения процессов репарации и дифференциации эпителия, что может явиться фоном для развития злокачественного процесса [142,143].

При изучении биоптатов тела желудка было выделено 3 группы. Первая группа с гистологической картиной характерной для хронического фундального гастрита - 64,2% биоптатов. Вторая группа с гистологической картиной характерной для хронического фундального гастрита с умеренной атрофией желез - 25,8% биоптатов. Для третьей группы характерна

гистологическая картина фундального гастрита вне обострения - 10,0% биоптатов.

1. Покровный эпителий цилиндрический, «пышный», желудочные ямки выстланы таким же эпителием. Цитоплазма покровного и ямочного эпителия светлая, ядра овальной формы, расположены базально. Апикальный край клеток местами четкий, ровный, местами размытый. Собственная пластинка слизистой оболочки рыхлая, отечная, диффузно инфильтрирована плазматическими клетками и лимфоцитами, местами видны единичные полиморфноядерные лейкоциты. Лимфоциты образуют органоидное скопление в виде лимфатического фолликула. Фундальные железы расположены типично, состоят из париетальных и слизистых клеток. Апикальный край железистых клеток преимущественно ровный, четко очерченный. Строма рыхлая с умеренно выраженной лимфоплазматической инфильтрацией, с примесью полиморфноядерных лейкоцитов.

2. Слизистая оболочка желудка истончена. Покровный эпителий цилиндрический, ямочный эпителий базофильный, гиперхромный, со слабым полиморфизмом клеток. Собственная пластинка слизистой оболочки диффузно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками и единичными полиморфноядерными лейкоцитами, местами умеренно склерозирована. В глубоких отделах отмечается органоидное скопление лимфоцитов с формированием светлого центра.

3. Фундальные железы расположены местами компактно, местами разрозненно. Апикальный край железистого эпителия неровный, размытый, цитоплазма клеток пеннистая, светлая, ядра овально-округлой формы, расположены базально. Париетальные клетки с мелко вакуолизированной цитоплазмой, округлым базофильным ядром. Слизистые клетки фундальных желез со слабобазофильной пеннистой цитоплазмой и небольшим ядром овальной формы. В строме вокруг желудочных ямок отмечается

лимфоплазмоцитарная инфильтрация, встречаются единичные полиморфноядерные лейкоциты.

В исследуемых группах ХГ атрофия желез различной степени выраженности гистологическим методом была обнаружена у 41 (35,9±4,5%) пациента. Для сравнения - эндоскопическим методом атрофия слизистой у данной категории пациентов была выявлена в 27 (23,7±4,0%) случаях. Таким образом, в 14 (12,3±3,1%) случаях – эндоскопических проявлений атрофии не наблюдалось.

Анализ степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка выявил, среди пациентов язвенной болезнью желудка преобладает средняя и высокая степень обсемененности 50,0% и 28,6% соответственно. Среди пациентов язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки преобладает высокая и средняя степень обсемененности 48,5% и 30,3% соответственно. При хроническом гастрите достоверно (55,8%; $p < 0,05$) преобладает высокая степень обсемененности (таблица 10).

Таблица 10 - Степень обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Выявлено <i>H.pylori</i>	Степень обсемененности		
		1 НР+ (1ст.)	2 НР++ (2 ст.)	3 НР+++ (3 ст.)
ЯБЖ n=35	14 40,0±8,3%	3 21,4±11,0%	7 50,0±13,4%	4 28,6±12,1%
ЯБДПК n=68	33 48,5±6,1%	7 21,2±7,1%	10 30,3±8,0%	16 48,5±8,7%
ХГ n=114	52 45,6±4,7%	7 13,4±4,7%	16 30,8±6,4%	29 55,8±6,9%*
* $p < 0,05$				

У 13 пациентов с атрофическим гастритом обнаружены бактерии *H. pylori* (таблица 11). Слабая степень обсемененности (до 20 микробных тел) встречалась в 5 (38,5±13,5%) случаях, в таком же количестве встречалась и средняя степень, высокая степень обнаружилась в 3 (23,0±11,7%) случаях. При неатрофическом активном гастрите преобладала высокая степень (более 50 микробных тел в поле зрения). Из 36 пациентов с неатрофическим гастритом в 2 (5,1±3,5%) случаях выявилась слабая степень обсемененности, в 9 (23,1±6,7%) случаях - средняя степень обсемененности и в 26 (66,7±7,5%) случаях – высокая степень, что совпадает с данными литературы [142,143].

По данным литературы, степень обсемененности *H. pylori* снижается при развитии атрофических изменений [142]. В ходе проведения исследования мы получили аналогичные результаты: в исследуемых группах интенсивность обсемененности *H. pylori* зависела только от атрофических изменений слизистой оболочки желудка ($r = - 0,54$).

Выявлены достоверные ($p < 0,01$) различия в высокой степени обсемененности между атрофическим и неатрофическим формами гастрита.

Таблица 11 - Степень обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов ХГ при различных морфологических формах гастрита ($M \pm m$)

Форма гастрита	Выявлено <i>H.pylori</i>	Степень обсемененности		
		1 HP+ (1 ст.)	2 HP++ (2 ст.)	3 HP+++ (3 ст.)
Неатрофический n = 73	39 53,4±5,8%	2 5,1±3,5%*	9 23,1±6,7%**	26 66,7±7,5%***
Атрофический n = 41	13 28,9±6,8	5 38,5±13,5%*	5 38,5±13,5%**	3 23,0±11,7%***
* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$				

Было установлено, что у пациентов с часто рецидивирующим течением хронического гастрита и язвенной болезни особенно часто в 80 (90,9%) случаях встречаются средняя и высокая степени хеликобактериоза. Что же касается пациентов с благоприятным (редко рецидивирующим) течением заболевания показатели высокой степени обсемененности мы не обнаружили, показатель средней степени хеликобактериоза оказался – 36,4%, низкой степени – 63,6% (таблица 12). Обнаружена достоверно ($p<0,01$) высокая степень контаминации *H. pylori* при часто рецидивирующем течении заболеваний желудка и 12-перстной кишки.

Таблица 12 – Показатель степени обсемененности при часто и редко рецидивирующих формах ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Степень обсемененности	Редко рецидивирующее течение (n= 11)		Рецидивирующее течение (n=88)	
		абс	%	абс	%
ЯБЖ n=14	1 ст.	2	14,3±9,4	-	-
	2 ст.	-	-	5	35,7±12,8
	3 ст.	-	-	7	50,0±13,4
ЯБДПК n=33	1 ст.	2	6,1±4,2	5	15,2±6,2
	2 ст.	1	3,0±3,0	9	27,3±7,8
	3 ст.	-	-	16	48,5±8,7
ХГ n=52	1 ст.	3	7,7±3,7	3	5,8±3,2
	2 ст.	3	7,7±3,7	14	23,1±5,8
	3 ст.	-	-	29	55,8±6,9
$p<0,01$					

При микроскопии мазков-отпечатков, приготовленных из 651 биоптата от 217 пациентов, в 292 (44,9%) биоптатах от 128 (58,9%) пациентов обнаружены тонкие удлиненные красные (Грамм-отрицательные) палочки с загнутыми краями (фотография 1). Однако, при этом часть *H. pylori*,

фиксированных на эпителиоцитах, а также из-за неравномерного распределения их в биоптате, может остаться в последнем. Параллельное исследование препаратов «раздавленная капля», приготовленных из этих же биоптатов, выявило подвижность бактерий.

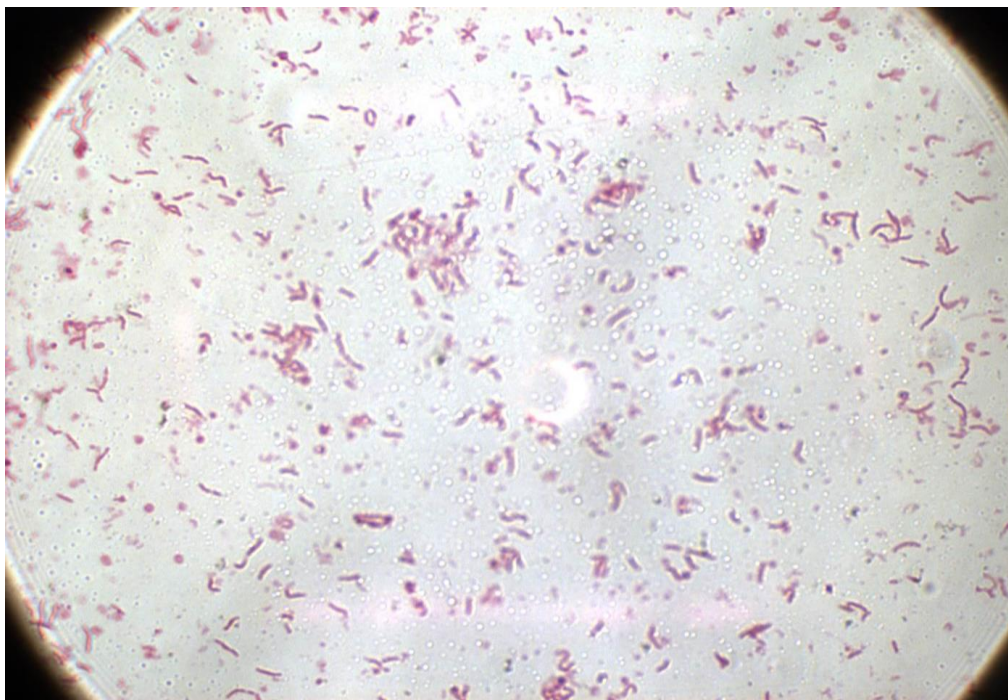


Рисунок 1 - Грамотрицательные палочки *H. pylori*, выделенные из биоптата больного Е.

Среди пациентов ЯБЖ бактерия *H. pylori* обнаружена в 19 (54,3%) случаях. Из 68 пациентов ЯБДПК *H. pylori* обнаружена в 44 (64,7%) случаях. Из 114 пациентов ХГ бактерия выявлена у 65 (57,0%) пациентов. В остальных биоптатах бактерий, похожих на *H. pylori* не обнаружено (таблица 13).

Таким образом, при микроскопическом исследовании бактерии *H. pylori* у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ результаты обнаружения оказались невысокими, составив в среднем 54,3%-64,7%. Выявлено, что наиболее чаще бактерия обнаруживалась при обследовании пациентов ЯБДПК – 64,7% случаев. Микроскопический метод применяется для быстрого обнаружения *H.*

pylori в биопсийных материалах. Этот метод эффективен при достаточно сильном обсеменении тканей *H. pylori*.

Таблица 13 - Частота обнаружения *H. pylori* микроскопическим методом у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Всего	Выявлено <i>H.pylori</i>		Чувствительность метода (%)
		абс	%	
ЯБЖ	35	19	54,3±8,4	54,3
ЯБДПК	68	44	64,7±5,8	64,7
ХГ	114	65	57,0±4,6	57,0
p>0,05				

При исследовании бактериологическим методом 651 биоптата от 217 пациентов колонии характерные для *H. pylori*, были выделены из 376 (57,8%) биоптатов от 161 (74,2%) пациента. Отмечено, что бактериологическим методом бактерии обнаружены у всех пациентов с положительным микроскопическим исследованием. *H. pylori* выделен: среди пациентов ЯБЖ - 24 (68,6%) случая, пациентов ЯБДПК - 53 (77,9%) случая, пациентов ХГ - 84 (73,7%) случая. Таким образом, при бактериологическом исследовании на бактерию *H. pylori* биоптатов больных с ЯБЖ, ЯБДПК и ХГ достоверных различий выявлено не было p>0,05 (таблица 14).

Таблица 14 - Частота обнаружения *H.pylori* бактериологическим методом у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Всего	Выявлено <i>H.pylori</i>		Чувствительность метода (%)
		абс	%	
ЯБЖ	35	24	68,6±7,8	68,6
ЯБДПК	68	53	77,9±5,0	77,9
ХГ	114	84	73,7±4,1	73,7
p>0,05				

Отмечалась высокая однородность выделенных штаммов *H. pylori*: в культуре выросло 90% этих бактерий. Для подавления роста другой микрофлоры в среду добавляли антибактериальные средства, к которым *H. pylori* имеет природную резистентность: полимексин, триметоприм, ванкомицин и др.

Культуральное описание колоний.

Рост колоний наблюдался на 4-9 сутки. Колонии круглые, гладкие с ровными краями, размер 2-3 мм. На 55 чашках наблюдался сплошной рост. При микроскопии приготовленных мазков, окрашенных по Граму, визуализировались удлиненные красные тонкие палочки с закругленными краями. Выделенные культуры расщепляли мочевины (положительный уреазный тест), были оксидазо- и каталазоположительными, положительный тест на сероводород, были чувствительны к налидиксовой кислоте. У всех выделенных культур были отрицательные результаты на ферментацию глюкозы, продукцию нитратов и образование индола.

Полученные данные изучения морфологических, тинкториальных, культуральных и биохимических свойств выделенных биоптатов позволили идентифицировать их как *H. pylori*.



Рисунок 2 - Рост *H. pylori*

При анализе обнаружения *H. pylori* в зависимости от места забора было выявлено высокое выделение бактерий из антрального отдела желудка (таблицы 15, 16, 17).

Таблица 15 - Влияние места забора биоптата на выделение культуры *H. pylori* у пациентов ЯБЖ (абс, %) (n=35)

Метод исследования	Количество пациентов, с выделенной культурой из биоптатов			
	Антральный отдел желудка	Тело желудка	Антральный отдел + тело желудка	Всего
Микроскопический	10 52,6±11,5%*	3 15,8±8,4%*	6 31,6±10,7%	19 54,3±8,4%
Гистологический	9 64,3±12,8%**	2 14,3±9,4%**	3 21,4±11,0%	14 40,0±8,3%
Бактериологический	13 54,2±10,2%**	2 8,3±5,6%**	9 37,5±9,9%	24 68,6±7,8%
*p<0,05				
**p<0,01				

Микроскопическим методом из 128 пациентов у 62 (48,4%) бактерия выявлена из антрального отдела желудка, из тела – 20 (15,6%). Гистологическим методом из 99 пациентов с выделенной бактерией, в антральном отделе желудка выделено – 50 (50,5%), тела желудка – 25 (25,3%). Бактериологическим методом из антрального отдела культура выделена у 79 (49,1%) пациентов, из тела желудка – 24 (14,9%) (таблицы 15, 16, 17).

Таблица 16 - Влияние места забора биоптата на выделение культуры *H.pylori* у пациентов ЯБДПК (абс, %) (n=68)

Метод исследования	Количество пациентов, с выделенной культурой из биоптатов			
	Антральный отдел желудка	Тело желудка	Антральный отдел + тело желудка	Всего
Микроскопический	21 47,7±7,5%	6 13,6±5,2%	17 38,6±7,3%	44 64,7±5,8%
Гистологический	17 51,5±8,7%	6 18,2±6,7%	10 30,3±8,0%	33 48,5±3,1%
Бактериологический	28 52,8±6,9%	7 13,3±4,7%	18 34,0±6,5%	53 77,9±5,0%
p<0,01				

Таблица 17 - Влияние места забора биоптата на выделение культуры *H. pylori* у пациентов ХГ (абс, %) (n=68)

Метод исследования	Количество пациентов, с выделенной культурой из биоптатов			
	Антральный отдел желудка	Тело желудка	Антральный отдел + тело желудка	Всего
Микроскопический	31 47,7±6,2%**	11 19,6±4,7%**	23 35,4±5,9%	65 57,0±4,6%
Гистологический	26 50,0±6,9%*	15 28,8±6,3%*	11 21,2±5,7%	52 45,6±%
Бактериологический	38 45,2±5,4%**	15 17,9±4,2%**	31 36,9±5,3%	84 73,7±%
*p<0,05 **p<0,01				

Отмечается достоверное ($p < 0,01$) высокое обнаружение бактерии в антральном отделе в сравнении с обнаружением в теле желудка: ЯБЖ микроскопическим методом в 52,6% $p < 0,05$; гистологическим методом в 64,3% $p < 0,01$; бактериологическим методом в 54,2% $p < 0,01$ случаях. У пациентов ЯБДПК микроскопическим методом в антральном отделе желудка бактерия выделена в 47,7% $p < 0,01$; гистологическим методом в 51,5% $p < 0,01$; бактериологическим методом в 52,8% $p < 0,01$ случаях. Среди пациентов ХГ в антральном отделе *H. pylori* микроскопическим методом обнаружена в 47,7% случаях ($p < 0,01$); гистологическим методом в 50,0% $p < 0,05$; бактериологическим методом 45,2% $p < 0,01$ случаях.

Полученные данные подтверждают современное представление о том, что *H. pylori* заселяют преимущественно антральный отдел [144].

Таким образом, бактериологическим методом бактерия *H. pylori* была выявлена среди пациентов ЯБЖ в 68,6%, среди пациентов ЯБДПК в 77,9% и среди ХГ в 73,7% случаях.

Таблица 18 - Результаты иммунологического исследования у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Кол-во	<i>H. pylori</i> положительно	<i>Титр АТ</i>		
			резко положит.	положит.	слабо положит.
ЯБЖ	35 (100%)	26 74,3±7,4%	7 26,9±8,7%	12 46,2±9,8%	7 26,9±8,7%
ЯБДПК	68(100%)	58 85,3±4,3%	26 44,8±6,5%	21 36,2±6,3%	11 19,0±5,1%
ХГ	114(100%)	93 81,6±3,6%	36 38,7±5,1%	31 33,3±4,9%	26 28,0±4,7%
$p > 0,05$					

Иммунологическим методом обследованы 217 пациентов. Выполненное исследование показало, что язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, а также хронические гастриты, ассоциированные с *H.pylori*, сопровождаются повышенной циркуляцией АТ (Ig G) к *H. pylori*, отражающей степень антигенной стимуляции, колонизации СОЖ хеликобактериями, интенсивность инфекционного, иммунного процесса (таблица 18).

Чувствительность метода у пациентов ЯБЖ составила 74,3%. Наиболее высокое обнаружение АТ к *H.pylori* иммунологическим методом выявлено у пациентов ЯБДПК – 85,3%. У пациентов ХГ АТ к бактерии выявлены в 81,6% случаях. Достоверных различий ($p>0,05$) иммунологических результатов во всех трех нозологических формах, ассоциированных с *H. pylori* – инфекцией, выявлено не было. Следует заметить, что в 2 (1,8%) случаях у пациентов ХГ результаты иммуноферментного анализа были ложноотрицательными; у данных пациентов культуры *H. pylori* были выделены и идентифицированы бактериологическим методом и в 1 (1,4%) случае среди пациентов ЯБДПК результаты были ложноположительными, так как наличие *H.pylori* не подтвердился другими методами.

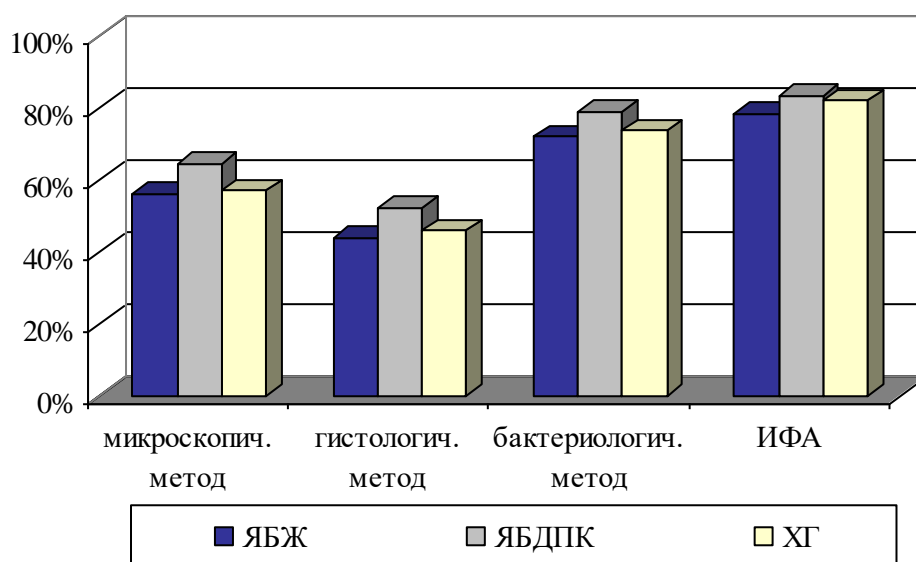


Рисунок 3 - Сравнительная чувствительность различных методов диагностики *H.pylori* у пациентов с ХГ, ЯБДПК, ЯБЖ.

Резюме. Выявлена высокая распространенность *H.pylori* - инфекции среди больных хроническими гастритами (85,33%) и язвенной болезнью желудка (74,31%) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (85,34%). У 38 (17,51%) пациентов бактерия *H.pylori* выявлена не была.

Высокой чувствительностью обладал иммуноферментный анализ: 74,31% больных ЯБЖ, 84,64 – ЯБДПК и 83,31% - ХГ. Учитывая сложности с методами, связанные с отбором биоптатов из слизистой оболочки, ИФА оказывается более простым в применении, чем остальные. В итоге такие характеристики теста как быстрота и чувствительность, могут быть выгодно использованы для исключения наличия антител, тогда как положительные результаты необходимо подтверждать еще одним методом [145].

Чувствительность бактериологического метода составила: Хронический гастрит – 73,72%, язвенная болезнь желудка - 68,64%, язвенная болезнь 12-перстной кишки - 77,91%. В ходе исследования была выявлена хорошая чувствительность данного метода. Но в тоже время имеются существенные недостатки: материальные затраты, достаточная продолжительность, а также бактерия является микроаэрофилом, что также создает трудности в инкубации.

Эффективность результатов гистологического исследования оказалась самой низкой: ЯБЖ- $40,0 \pm 8,3\%$, ЯБДПК – $48,5 \pm 6,1\%$, ХГ – $45,6 \pm 4,7\%$. Анализ степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка выявил, среди пациентов язвенной болезнью желудка преобладает средняя и высокая степень обсемененности 50,0% и 28,6% соответственно. Среди пациентов язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки преобладает высокая и средняя степень обсемененности 48,5% и 30,3% соответственно. При хроническом гастрите достоверно ($55,8\%$; $p < 0,05$) преобладает высокая степень обсемененности. Было установлено, что у пациентов с часто рецидивирующим течением хронического гастрита и язвенной болезни особенно часто в 78 (78,8%) случаях встречаются средняя и высокая степени контаминации бактерии *H.pylori*. Что же касается пациентов с благоприятным

(редко рецидивирующим) течением заболевания показателей высокой степени обсемененности мы не обнаружили, показатель средней степени хеликобактериоза оказался – 36,4%. Обнаружена достоверно ($p < 0,01$) высокая степень контаминации *H. pylori* при часто рецидивирующем течении заболеваний желудка и 12-перстной кишки.

Чувствительность микроскопического метода оказалась невысокой, составив в среднем: ЯБЖ – $54,3 \pm 8,4\%$, ЯБДПК – $64,7 \pm 5,8\%$, ХГ – $57,0 \pm 4,6\%$. Низкая информативность, относительно невысокая чувствительность, к сожалению, ограничивает применение данного метода в диагностике *H. pylori*, но быстрота проведения, относительная дешевизна и легкость выполнения позволяет его проводить для первичной диагностики *H. pylori* на уровне первичного звена лечебно-медицинских учреждений.

Применение как минимум двух методов диагностики бактерий *H. pylori* позволяет установить ее этиологическую роль в развитии ЯБ и ХГ. В наших исследованиях это метод ИФА и один из методов непосредственного обнаружения бактерии *H. pylori* в слизистой оболочке желудка.

3.2 Исследование факторов риска рецидивирования

Среди контингента обследованных больных городские жители составили 143 (65,8%), сельские – 74 (34,2%). В результате проведенных исследований бактерии *H.pylori* были обнаружены у 107 (74,8%) человек, живущих в городе и у 72 (97,3%) человек, живущих на селе. При тщательном изучении анамнеза городских жителей было выяснено, что из 107 инфицированных 67 (62,6%) в прошлом сельские жители, причем в подавляющем большинстве в сельской местности они прожили с момента рождения и до 17 лет.

Ведущую роль в инфицировании *H.pylori* населения играют плохие санитарно-гигиенические условия проживания, особенно в сельской местности.

По данным анамнеза у контингента наших больных основным источником воды для сельских жителей служат колодцы (в 100% случаях); городские жители пользуются в основном канализационной водой (в 100% случаях). При изучении инфицированности было выявлено, что 107 (74,8%) пациентов, употреблявших водопроводную воду и 72 (97,3%) пациента, употреблявших воду из открытых источников (колодцев), были заражены бактерией *H.pylori*. Риск инфицирования значительно повышается при употреблении воды из открытых источников (ОШ) – 12,1 $p < 0,001$ (ДИ: 0,77-0,87; $p < 0,01$) с 95% достоверностью.

Возможно, пути заражения связаны с источником водоснабжения, то есть происходит в результате либо зараженности воды (колодцев, рек), либо из-за нехватки воды для гигиенических целей. Кокковидная форма бактерии была обнаружена в водных источниках в США и других странах [65,69].

Купание в открытых водоемах (реки, озера) предполагает возможное случайное заглатывание воды. В наших исследованиях данный фактор значительно преобладал у сельских жителей над городскими (43,2% против 19,6%). На инфицированность *H.pylori* влиял также такой фактор, как кипячение воды перед употреблением. Среди 179 больных, у которых

обнаружена бактерия *H.pylori*, 14 (7,8%) человек для питья употребляли чаще кипяченую воду; 162 (92,1%) человека - чаще сырую воду. Риск инфицирования значительно возрастает при употреблении некипяченой воды (ОШ) – 5,5 (ДИ: 0,8 - 0,9) с 95% достоверностью.

В наших исследованиях наибольший контингент больных составили 2 этнические группы: казахи и русские. Среди обследуемых пациентов казахи составили 112 (51,6%) пациентов, русские – 72 (33,2%), другие национальности – 33 (15,2%). Бактерия *H.pylori* была обнаружена у 83,05% казахов, и у 81,94% пациентов русской национальности, достоверных различий по частоте инфицированности обнаружить не удалось (ОШ-1,08; $p>0,05$ (ДИ:0,78-0,86) с 95% достоверностью).

Среди обследованных больных мужчин было – 77 (35,5%), женщин - 140 (64,5%). Бактерия *H. pylori* выявлена у 63 (81,8%) мужчин и 113 (80,7%) женщин, достоверных различий по полу выявить не удалось (ОШ – 1,08; $p>0,05$ (ДИ: 0,78-0,86) с 95% достоверностью).

Нами проведен анализ инфицированности бактерией *H. pylori* среди различных групп обследованных больных с целью определения влияния социального уровня жизни на степень инфицированности бактерией *H. pylori*. Для определения социально-экономического уровня жизни пациента основным критерием являлся среднемесячный доход на каждого члена семьи (по данным агентства статистики РК).

Весь контингент больных (217) был разделен на 3 группы:

- 1 группа - хороший социально-экономический уровень;
- 2 группа - средний социально-экономический уровень;
- 3 группа - низкий социально-экономический уровень.

Результаты проведенного исследования показали, что инфицированность бактерией *H. pylori* в 1 группе среди пациентов ЯБЖ составила 50,2%; среди пациентов ЯБДПК – 63,8%; среди пациентов ХГ – 52,8% случаев.

В группе со средним социально-экономическим уровнем Н. pylori была выявлена у больных с ХГ у 86,8% больных, ЯБЖ в 76,1% и у больных с ЯБДПК в 86,9% случаях. Инфицированность среди пациентов 3 группы составила: ЯБЖ – 83,4%, ЯБДПК – 94,8%, ХГ – 99,8% случаев и являлась самой высокой (таблица 19).

Таким образом, инфицированность бактерией Н. pylori среди пациентов первой группы составила в среднем $55,9 \pm 8,5\%$, среди второй группы $84,8 \pm 3,1\%$, третьей группы - $95,6 \pm 3,1\%$. Отмечается достоверное ($p < 0,01$) различие между инфицированностью среди пациентов первых и третьих групп.

Таблица 19 – Зависимость социально-экономического уровня жизни и инфицированности бактерией Н. pylori

Нозологическая форма		1 группа		2 группа		3 группа	
		абс	%	абс	%	абс	%
ЯБЖ n=35	всего	4	100	25	100	6	100
	инфицировано	2	$50 \pm 25,0$	19	$76,0 \pm 8,5$	5	$83,3 \pm 15,2$
ЯБДПК n=68	всего	11	100	38	100	19	100
	инфицировано	7	$63,6 \pm 14,5^*$	33	$86,8 \pm 5,5$	18	$94,7 \pm 15,2^*$
ХГ n=114	всего	19	100	75	100	20	100
	инфицировано	10	$52,6 \pm 11,5^*$	65	$86,7 \pm 3,9$	20	100*
Инфицировано		19	$55,9 \pm 8,5^*$	117	$84,8 \pm 3,1$	43	$95,6 \pm 3,1^*$
Всего		34	100	138	100	45	100

В литературе имеются сообщения о том, что особенностью распространения Н. pylori в развивающихся странах является высокая инфицированность уже в детском и молодом возрасте [Maher W., Jyotheeswaram S.; 1997, Marshall B.J., Goodwin C.S., Warren J.R.; 1998]. Среди нашего контингента больных уже в возрасте 20 лет инфицированность

превысила 50 %, наибольшая инфицированность обнаружена среди пациентов ХГ-78,1%. С возрастом инфицированность бактерией *H. pylori* продолжает возрастать и к 40-ка годам инфицированность составила: ЯБЖ – 71,4%; ЯБДПК – 87,5%; ХГ- 86,9%. К 50-ти годам инфицированность достигла: ЯБЖ – 83,3%, ЯБДПК – 92,3%, ХГ – 94,1%. А уже к 60 годам инфицированность бактерией *H. pylori* была установлена у 100% обследованных пациентов. Достоверных различий в инфицированности по каждой возрастной группе среди всех нозологических форм выявить не удалось ($p>0,05\%$).

В анамнезе была анализирована терапия, получаемая пациентами. Из 217 пациентов 28 (12,9%) ранее к врачам не обращались: 3 (10,7%) пациента ЯБЖ, 4 (14,3%) – ЯБДПК, 21 (75,0%) - ХГ. Эрадикационную терапию получили 189 (87,1%) пациентов. Учитывая то, что 69 (31,8%) пациентов в наших исследованиях состоят на диспансерном учете в городских поликлиниках, 1-линию эрадикационной терапии, рекомендованную Маастрихтскими Консенсусами I, II, III, IV никому назначена не была.

В таблице 20 представлены схемы лечения, ранее полученные нашими пациентами (на основе анамнеза). Антисекреторный препарат (ИПП или H2-блокатор гистаминовых рецепторов) в комплексе с антацидами, спазмолитиками, ферментными препаратами был рекомендован 61 (32,3%) пациенту с неэрозивными формами гастрита. Эрадикационная терапия из 2-х препаратов (антисекреторный препарат и антибактериальный препарат) принимали 109 (57,8%) пациентов и только 19 (10,1%) пациентов в анамнезе принимали трехкомпонентную терапию.

Среди всех пациентов был проведен распрос о наиболее часто употребляемых антибактериальных препаратах. В подавляющем большинстве 167 (76,9%) пациентов неоднократно, в большинстве случаев самостоятельно, принимали тетрациклин, фуразолидон, ампициллин, эритромицин, метронидазол и амоксициллин.

Таблица 20 – Схемы лечения, ранее полученные пациентами ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (на основе анамнеза)

Схема	Состав	Продолжительность	Кол-во пациентов абс (%)
1 –но компонентная	1.Омепразол 20мг 2 раза в день 2. Ферментные препараты	7-14 дней	33 (17,5±2,8)
1 - но компонентная	1. Фамотидин 20мг 2 раза в день 2. Антациды	7-10 дней	28 (14,8±2,6)
2-х компонентная	1. Омепразол 20мг 2раза в день 2. Ампициллин 1000мг 2 раза в день	7 дней	36 (19,0±2,9)
2-х компонентная	1.Пантопразол 20мг 2 раза в день 2.Амоксициллин 1000мг 2 раза в день	7 дней	19 (10,1±2,2)
2-х компонентная	1.Омепразол 20мг 2раза в день 2.Метронидазол 500мг 2 раза в день	7 дней	31 (16,4±2,7)
2-х компонентная	1.Фамотидин 20мг 2 раза в день 2.Амоксициллин 1000 2 раза в день	7 дней	23 (12,2±2,4)
3-х коппонентная	1. Омепразол 20мг 2раза в день 2. Ампициллин 1000мг 2 раза в день 3.Метронидазол 500 мг 2 раза в день	7 дней	19 (10,1±2,2)

При тщательном расспросе выяснилось, что из 189 пациентов 45 (23,8%) пациентов назначенную эрадикационную терапию не получили. Отсутствие АХБТ пациенты объясняли: финансовой несостоятельностью – 19 (42,2%), повышенной занятостью на работе (невозможность заняться собственным здоровьем) – 9 (20,0%), аллергией к лекарственным препаратам – 2 (4,5%), затруднились ответить – 7 (15,5%), занимались самолечением (народными средствами)- 8 (17,8%) человек (рисунок 4).

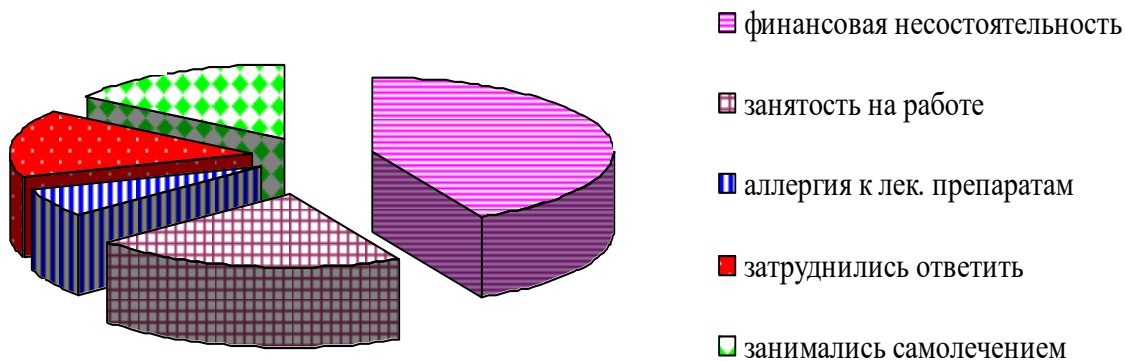


Рисунок 4 – Причины отсутствия эрадикационной терапии у обследованных больных ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (на основе анамнеза)

При обострении заболевания больше половины пациентов самостоятельно или по назначению врачей поликлиник принимали препараты группы ингибиторов протонной помпы - 117 (53,9%). Препараты группы H₂-блокаторов рецепторов гистамина применяли 22 (10,1%) пациента, антациды – 14 (6,5%), ферментные препараты – 33 (15,2%), спазмолитические препараты – 13 (5,9%), соблюдали диету – 18 (8,4%) больных (рисунок 5).

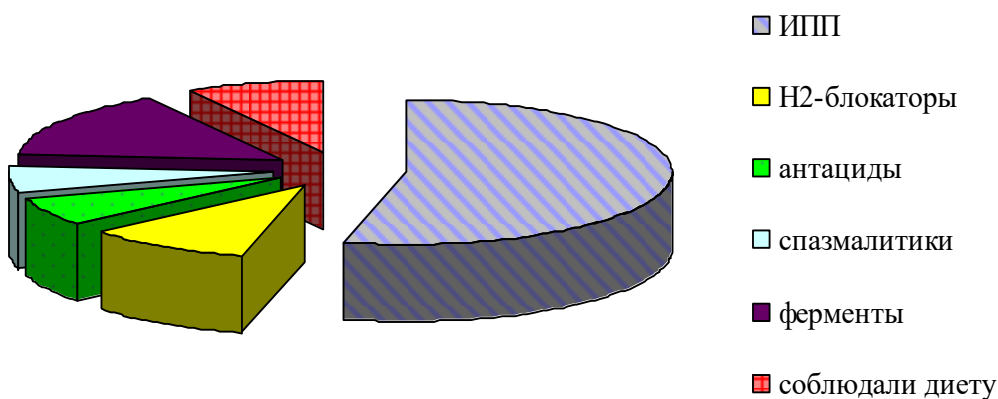


Рисунок 5 - Методы лечения обследованных больных при обострении заболевания (на основе анамнеза)

В зависимости от количества рецидивов заболевания в течение 1 года выделяют:

- редко рецидивирующее течение (≤ 1);

- рецидивирующее течение (≤ 2);
- часто рецидивирующее течение (≥ 2).

Рецидивирующий характер течения заболевания (с обострениями не реже 2-х раз в год) встречался в *H.pylori* -ассоциированных случаях: у 24 (92,3±5,2%) пациентов ЯБЖ, 55 (94,8±2,9%) пациентов ЯБДПК, 87 (91,5±2,8%) пациентов ХГ. Исходя из полученных данных, среди исследуемых больных наиболее часто встречалось часто рецидивирующее течение заболеваний (таблица 21).

Таблица 21 - Частота рецидивов заболеваний (абс, % в год) у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ, ассоциированных с *H.pylori*

Частота обострений в год	ЯБЖ n=26		ЯБДПК n=58		ХГ n=95	
	абс	%	абс	%	абс	%
менее 1 раза в год	2	7,7±5,2	3	5,2±2,9	8	8,4±3,3
2 раза в год	13	50,0±9,8	34	58,6±6,5	36	37,9±5,7
более 2 раз в год	11	42,3±9,7	21	36,2±5,6	51	53,7±5,8
p<0,01						

При анализе клинической симптоматики у *H. pylori*-ассоциированных пациентов ЯБЖ, ЯБДПК и ХГ проводили оценку болевого синдрома в эпигастральной и/или пилородуоденальной области и диспепсических явлений различной интенсивности.

У большинства пациентов ЯБЖ (в 24 (92,3%) случаях) отмечался болевой синдром. Боли преимущественно сжимающего, давящего характера, которые чаще возникали сразу после еды. На втором месте отрыжка воздухом - 21 (80,7%); затем тошнота – 18 (69,2%) случая. Изжога беспокоила 11 (42,3%) пациентов. Как изжога, так и отрыжка возникали после приема пищи. На нарушение стула жаловались 13 (50,0%) пациентов (в большинстве случаев стул был неустойчивый). На рвоту жаловались 8

(30,8%) пациентов, преимущественно однократную. Нарушение аппетита (в одинаковом соотношении, как понижение, так и повышение) встречалось у 4 (15,4%) пациентов (рисунок 6).

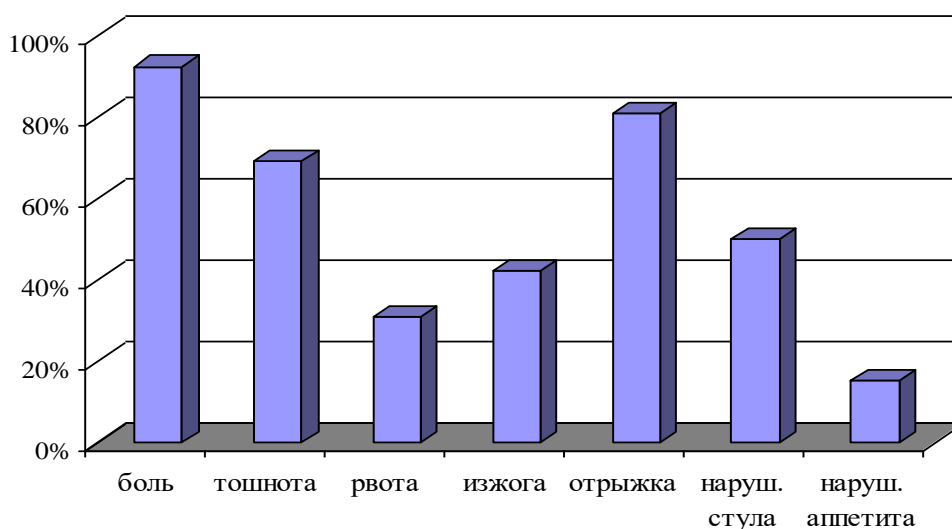


Рисунок 6 - Частота болевого и диспепсического синдромов у пациентов ЯБЖ

Болевой синдром у пациентов ЯБДПК встречался в 54 (96,6%) случаях, боли преимущественно режущего, колющего характера (рисунок 7).

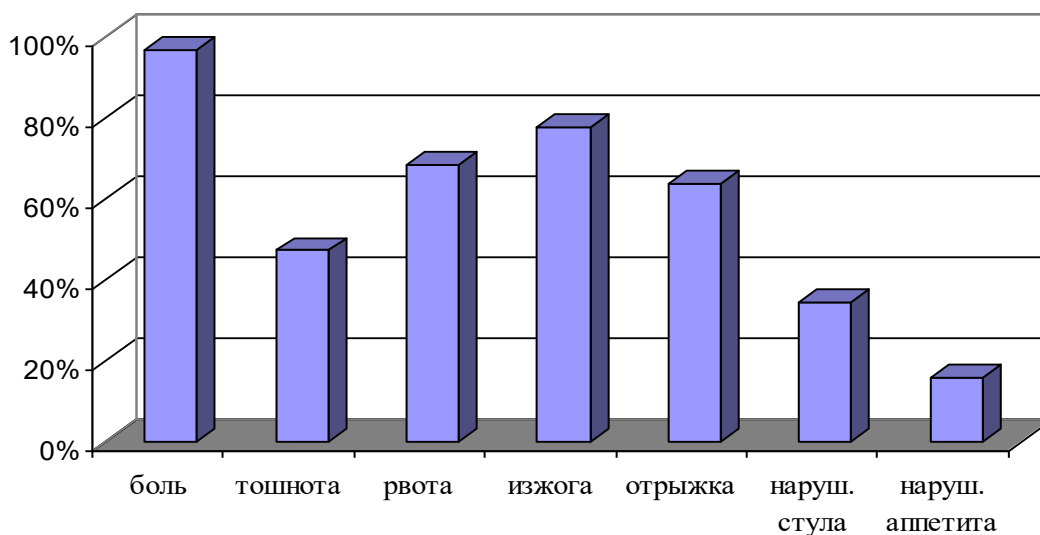


Рисунок 7 - Частота болевого и диспепсического синдромов у пациентов ЯБДПК

Изжога постоянного характера беспокоила 45 (77,5%) пациентов, отрыжка воздухом - 37 (63,8%) пациентов. Тошнота, в основном натощак, наблюдалась у 39 (67,2%) пациентов. Нарушение стула (преимущественно

запоры) отмечена в 20 (34,5%) случаях. Рвота, преимущественно однократная, беспокоила 13 (22,4%) пациентов. На нарушение аппетита, причем в основном на повышение, жаловались 15 (25,8%) пациентов.

Выраженность болевого и диспепсического синдромов в группе обследованных пациентов ХГ представлена на рисунке 8. На боль в эпигастрии, преимущественно ноющего, распирающего характера, чувство тяжести в эпигастрии жаловались 103 (90,4%) пациента. На втором месте отрыжка воздухом – 92 (80,7%) случая. Изжога, непостоянного характера, беспокоила 79 (69,3%) пациентов. Тошнота непостоянного характера беспокоила 76 (66,7%) пациентов. На нарушение стула (преимущественно - неустойчивый) жаловались 55 (48,2%) пациентов. На нарушение аппетита, причем в одинаковом соотношении, как повышение, так и понижение, жаловались 49 (42,9%) пациентов. Рвота встречалась в 24 (21,1%) случаях.

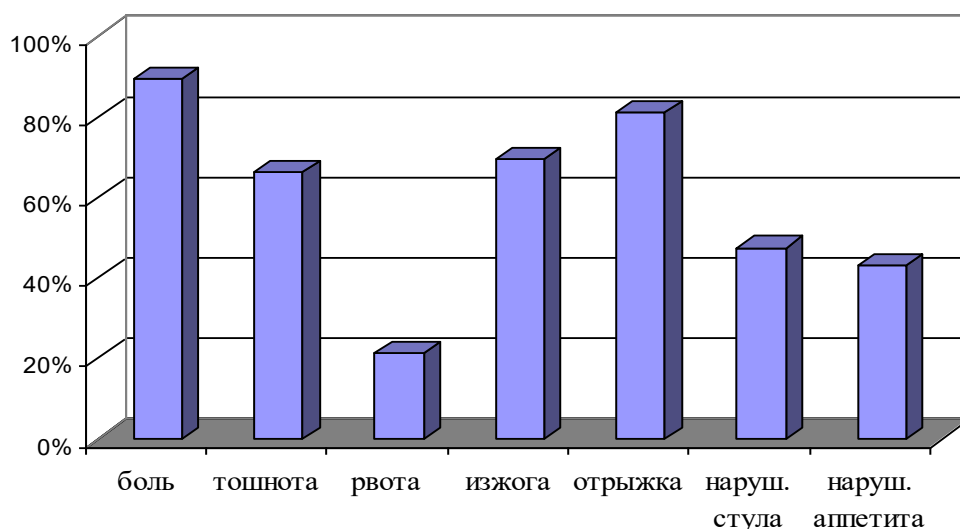


Рисунок 8 - Частота болевого и диспепсического синдромов у пациентов ХГ

Таким образом, при изучении клинических симптомов заболеваний желудка и 12-перстной кишки ведущее место занимает болевой синдром

В таблице 22 рассмотрены факторы, способствующие возникновению рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки, а также определен

риск возникновения рецидива заболеваний по каждому фактору на фоне персистенции бактерии *H.pylori*. Достоверных различий ($p < 0,05$) в возникновении рецидива по определенному фактору среди всех нозологических форм выявить не удалось.

Наследственная предрасположенность занимает важнейшее место, реализуется при неблагоприятных воздействиях: психоэмоциональных стрессах, грубых погрешностях в питании, при неконтролируемом приеме НПВС [134,135,136]. Безусловно, наследственность следует относить к факторам риска среди *H.pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и 12-перстной кишки. Данный фактор играет большую роль в возникновении рецидивирующего течения у пациентов ЯБДПК в 18 (31,0%) случаях (ОШ) - 1,8 (ДИ: 0,19 – 0,39) с 95% достоверности. Отягощенная наследственность встречалась у пациентов ЯБЖ - в 9 (34,6%) случаях (ОШ) - 1,05 (ДИ: 0,18 – 0,5) с 95% достоверности, у пациентов ХГ - в 30 (31,6%) случаях (ОШ) - 1,3 (ДИ: 0,22 – 0,38) с 95% достоверности.

Несмотря на различные мнения, большинство авторов сходятся в том, что при сочетании ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, с хроническим алкоголизмом необходимо проведение АХТ. Такая тактика оправдана еще и потому, что рецидивы ЯБ, возникающие в 100% случаев в течение двух лет при персистенции *H. pylori*, могут сопровождаться язвенными кровотечениями, которые у больных хроническим алкоголизмом нередко приводят к летальному исходу [146]. Употребление алкоголя нами считалось при употреблении 50 мл этанола в день у мужчин и 30 мл – у женщин. Злоупотребление алкогольными напитками встречалось среди пациентов ЯБЖ в 7 (26,9%) случаях. Данный фактор характерен для лиц мужского пола, имеется достоверное различие среди лиц мужского и женского пола ($p=0,0003$). Риск возникновения рецидива у пациентов на фоне употребления алкоголя оценен (ОШ) - 2,9 (ДИ: 0,07 – 0,33) с 95% достоверности. Среди пациентов ЯБДПК употребление алкоголя встречалось в 19 (32,8%) случаях. Имеется достоверное различие по

данному фактору среди лиц мужского и женского пола ($p=0,0003$). Риск возникновения рецидива составил (ОШ) - 1,9 (ДИ: 0,2 – 0,4) с 95% достоверности. Злоупотребление алкоголем среди пациентов ХГ встретилось в 19 (20,0%) случаях. По данному фактору наблюдалось достоверное различие среди лиц мужского и женского пола ($p=0,0001$). Риск развития рецидива составил (ОШ) - 2,1 (ДИ: 0,11 – 0,25) с 95% достоверности.

Курение 1 сигареты в день нами расценивалось как вредная привычка. Курение табака отмечено среди пациентов ЯБЖ в 7 (25,7%) случаях, причем более 82% больных выкуривают более 1 пачки в день. Имеется достоверное отличие по данному фактору среди лиц мужского и женского пола ($p=0,02$). Риск возникновения рецидива у данного контингента пациентов составил (ОШ) - 1,6 (ДИ: 0,1 – 0,4) с 95% достоверности. Курение табака наиболее часто встречалось среди пациентов ЯБДПК – в 26 (44,8%) случаях. Достоверных различий по данному фактору среди лиц мужского и женского пола выявлено не было ($p=0,2$). Риск возникновения рецидива на фоне курения табака составил (ОШ) - 1,9 (ДИ: 0,31 – 0,53) с 95% достоверности. Среди пациентов ХГ курение табака встретилось в 21 (22,1%) случае. Имеется достоверное отличие среди лиц мужского и женского пола по данному фактору ($p=0,003$). Риск возникновения рецидива на фоне курения табака составил (ОШ) - 1,7 (ДИ: 0,14 – 0,28) с 95% достоверности.

Важным фактором риска возникновения рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки является длительное или часто повторяющееся психоэмоциональное расстройство: конфликтные ситуации, чувство постоянной тревоги, неудовлетворенность, длительное переутомление. Жалобы на психоэмоциональные расстройства предъявляли 13 (50,0%) пациентов ЯБЖ, (ОШ) - 2,2 (ДИ: 0,25 – 0,59) с 95% достоверности. Среди пациентов ЯБДПК частые стрессовые ситуации выявлены в 26 (44,8%) случаях, (ОШ) - 1,9 (ДИ: 0,31 – 0,53) с 95% достоверности, среди пациентов ХГ выявлены в 71 (74,7%) случае, (ОШ) - 2,4 (ДИ: 0,63 – 0,79) с 95%

достоверности. С психоэмоциональными расстройствами связывают возникновение рецидива заболевания 45,8% всего контингента больных.

Внимание было уделено алиментарному фактору, таким моментам, как невозможность вовремя принять пищу, чрезмерное употребление жареной пищи, кофе, копченостей и консервов. Данный фактор риска рецидивирования встречался среди пациентов ЯБЖ в 14 (53,8%) случаях (ОШ) – 3,7 (ДИ: 0,25 – 0,59) с 95% достоверности, среди пациентов ЯБДПК в 24 (41,4%) случаях (ОШ) - 2,8 (ДИ: 0,27 – 0,49) с 95% достоверности, среди пациентов ХГ в 59 (62,1%) случаях (ОШ) - 3,6 (ДИ: 0,48 – 0,66) с 95% достоверности.

Работа в ночное время суток (ночные дежурства) была у 8 (30,8%) пациентов ЯБЖ, риск возникновения рецидива составил (ОШ) - 1,5 (ДИ: 0,13 – 0,29) с 95% достоверности. У пациентов ЯБДПК в 7 (12,1%) случаях наблюдался фактор ночной работы, риск возникновения рецидива составил (ОШ) - 1,2 (ДИ: 0,04 – 0,18) с 95% достоверности, и 22 (23,2%) пациента ХГ работали в ночное время, риск рецидива на фоне данного фактора составил (ОШ) - 1,6 (ДИ: 0,13 – 0,29) с 95% достоверности.

Было уделено внимание приему НПВС, среди пациентов ЯБЖ данные препараты принимали 3 (11,5%) человека, риск возникновения рецидивов составил (ОШ) – 0,3 (ДИ: 0,01 – 0,17) с 95% достоверности. Пациенты ЯБДПК в 6 (10,3%) случаях принимали нестероидные противовоспалительные препараты, риск возникновения рецидива по данному фактору на фоне персистенции бактерии составляет (ОШ) – 0,2 (ДИ: 0,12 – 0,1) с 95% достоверности, и 9 (9,5%) пациентов ХГ, риск рецидива на фоне данного фактора составил (ОШ) – 0,8 (ДИ: 0,13 – 0,29) с 95% достоверности.

В наших исследованиях длительный анамнез влиял на частоту рецидивов у пациентов ЯБЖ (ОШ) – 1,8 (СИ: 0,1 – 0,4) с 95% достоверности. Среди пациентов ЯБДПК с часто рецидивирующим течением длительный анамнез встречался у 12 (20,7%) человек, (ОШ) – 0,97 (ДИ: 0,13 – 0,27) с 95%

достоверности, среди пациентов ХГ в 13 (13,7%) случаев (ОШ) – 0,6 (ДИ: 0,06 – 0,16) с 95% достоверности.

Таблица 22 - Факторы риска рецидивов у пациентов ЯБЖ, ХГ, ЯБДПК на фоне персистенции бактерии *Helicobacter pylori* (M±m)

Факторы риска	ЯБЖ n=26		ЯБДПК n=58		ХГ n=95	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
Отягощенная наследственность	9	34,6±9,3	18	31,0±6,0	30	31,6±4,8
Злоупотребление алкоголем	7	26,9±8,7	19	32,8±6,2	19	20,0 ±4,1
Курение табака	10	38,5±9,5	26	44,8±6,5	21	22,1±4,3
Психоэмоциональные расстройства	13	50,0±9,8	26	44,8±6,5	71	74,7±4,5
Погрешности в питании	14	53,8±9,8	24	41,4±6,5	59	62,1±5,0
Ночные дежурства	8	30,8±9,1	7	12,1±4,3	22	23,2±4,3
Прием НПВС	3	11,5±6,3	6	10,3±4,0	9	9,5±3,0
Длительный анамнез (более 10лет)	9	34,6±9,3	17	29,3±6,0	21	22,1±4,3
p >0,05						

Нами изучена частота рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *H.pylori* в зависимости от возраста пациентов. Изучалось влияние возрастных особенностей на рецидивирующее течение заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*.

Наибольшее количество рецидивов заболеваний среди пациентов ХГ приходится на 1-ю возрастную группу (от 20 до 30 лет) – 30 (31,6%) случаев, затем с возрастом наблюдается постепенное снижение частоты рецидивов.

Во 2-й группе (от 30 до 40 лет) частота рецидивов составляет 25 (26,3%) случаев, в 3-й группе (от 40 до 50 лет) наблюдается снижение до 19 (20,0%) случаев, в 5-й возрастной группе (от 60 лет и выше) до 8 (8,4%) случаев рецидивов (рисунок 9).

Среди пациентов ЯБДПК наибольшее количество рецидивов заболеваний приходится на 2-ю и 3-ю возрастные группы 15 и 14 случаев (25,8% и 24,2% соответственно). В 4-й и 5-й группах наблюдается спад частоты рецидивов – 11 и 8 случаев (18,9% и 13,8% соответственно). В 1-й группе частота рецидивов составляет 10 (17,3%) случаев.

Среди пациентов ЯБЖ наибольшая частота обострений заболеваний приходится на 3-ю возрастную группу и составляет 30,8%. Затем, с практически одинаковой частотой обострений встречается во 2-й и 4-й группах – 23,1% и 26,9% соответственно. В 5-й группе обострения встречается с частотой 15,4%. Наименьшая частота обострений встречается в 1-й группе – 7,6%.

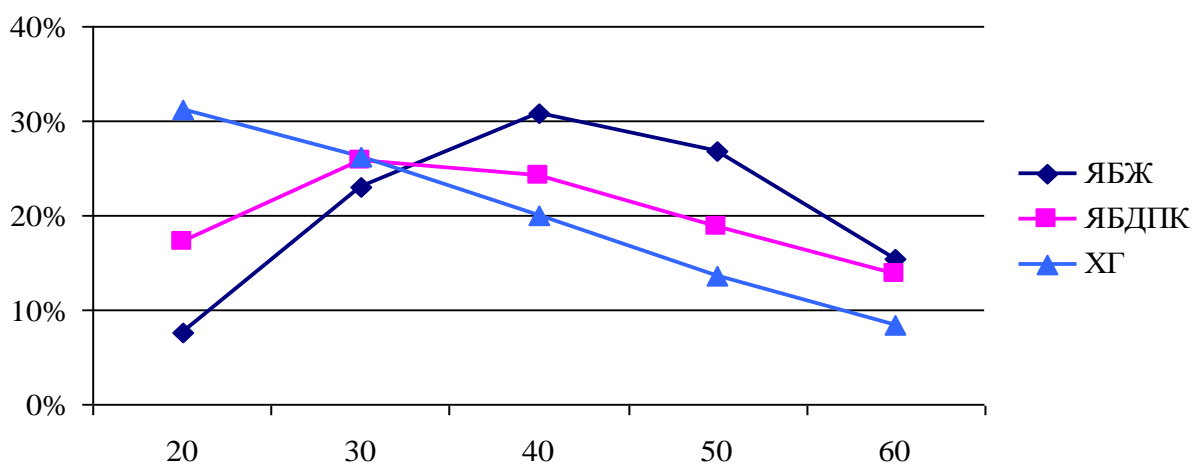


Рисунок 9 - Показатель частоты рецидивов в зависимости от возраста среди пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ

Нами проведен факторный анализ с использованием метода «анализа таблиц долей и пропорций» (критерий χ^2), который позволил с высокой степенью достоверности (99,9%) выявить и проранжировать причины, влияющие на частоту рецидивов в зависимости от возраста.

На представленной таблице 23 видно среди пациентов ЯБЖ в 1 и 2 возрастных группах отмечена высокая степень зависимости рецидивов от психоэмоционального (75,0%; $\chi^2=6,0$; $\rho=0,66$), алиментарного (75,0%; $\chi^2=6,0$; $\rho=0,66$) факторов, большую роль играли вредные привычки (50,0%; $\chi^2=5,6$; $\rho=0,63$). В 3-ей группе высокая степень зависимости рецидивов от сопутствующей патологии (80,0%; $\chi^2=6,8$; $\rho=0,11$), алиментарного (70,0%; $\chi^2=6,4$; $\rho=0,23$), психоэмоционального (50,0%; $\chi^2=6,4$; $\rho=0,29$) факторов. В 4-ой группе ведущее значение в частоте рецидивов играет сопутствующая патология (80,0%; $\chi^2=5,0$; $\rho=0,29$), работа в ночное время (60,0%; $\chi^2=2,9$; $\rho=0,4$), и психоэмоциональный фактор (40,0%; $\chi^2=1,8$; $\rho=0,18$). В 5-ой возрастной группе отмечена высокая степень зависимости рецидивов от сопутствующей патологии (80,0%; $\chi^2=5,0$; $\rho=0,70$), часто рецидивы возникали на фоне психоэмоциональных расстройств (60,0%; $\chi^2=5,0$; $\rho=0,16$), в данной возрастной группе большую роль играли вредные привычки (40,0%; $\chi^2=2,9$; $\rho=0,16$).

Таблица 23 – Детерминированность рецидивов заболевания ЯБЖ различными факторами риска (по критерию χ^2 , $p<0,01$) в зависимости от возраста

Факторы риска	2 возрастная группа (n=4)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Психоэмоциональный фактор	3	75,0	6,0	0,66	1
Алиментарный фактор	3	75,0	6,0	0,66	2
Вредные привычки	2	50,0	5,6	0,63	3
Наследственность	2	50,0	5,6	0,13	4
Работа в ночное время	1	25,0	4,0	0,39	5
Сопутствующая патология	1	25,0	4,0	0,36	6
	3 возрастная группа (n=10)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	8	80,0	6,8	0,11	1

Алиментарный фактор	7	70,0	6,5	0,23	2
Психоэмоциональный фактор	5	50,0	6,4	0,29	3
Работа в ночное время	3	30,0	6,4	0,23	4
Вредные привычки	3	30,0	5,8	0,14	5
Наследственность	2	20,0	5,3	0,23	6
	4 возрастная группа (n=5)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	4	80,0	5,0	0,29	1
Работа в ночное время	3	60,0	2,9	0,44	2
Психоэмоциональный фактор	2	40,0	1,8	0,18	3
Вредные привычки	2	40,0	1,8	0,18	4
Алиментарный фактор	1	20,0	1,6	0,11	5
Наследственность	1	20,0	1,6	0,11	6
	5 возрастная группа (n=5)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	4	80,0	5,0	0,70	1
Психоэмоциональный фактор	3	60,0	5,0	0,16	2
Вредные привычки	2	40,0	2,9	0,16	3
Алиментарный фактор	1	20,0	1,8	0,16	4
Наследственность	1	20,0	1,8	0,07	5
Работа в ночное время	-	-	-	-	6

Таблица 24 – Детерминированность рецидивов заболевания ХГ различными факторами риска (по критерию χ^2 , $p < 0,01$) в зависимости от возраста.

Факторы риска	1 возрастная группа (n=25)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Психоэмоциональный фактор	21	84,0	19,4	0,16	1
Алиментарный фактор	21	84,0	16,3	0,29	2
Наследственность	12	48,0	13,3	0,23	3

Сопутствующая патология	5	20,0	11,7	0,56	4
Работа в ночное время	3	12,0	8,0	0,4	5
Вредные привычки	2	8,0	6,8	0,15	6
	2 возрастная группа (n=23)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Психоэмоциональный фактор	17	73,9	17,9	0,7	1
Алиментарный фактор	16	69,6	8,3	0,09	2
Работа в ночное время	12	52,2	8,0	0,18	3
Сопутствующая патология	10	43,5	6,5	0,17	4
Вредные привычки	9	39,1	6,2	0,39	5
Наследственность	7	30,4	6,0	0,20	6
	3 возрастная группа (n=20)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	14	70,0	11,2	0,13	1
Вредные привычки	4	20,0	11,1	0,5	2
Работа в ночное время	13	65,0	9,1	0,3	3
Психоэмоциональный фактор	10	50,0	8,1	0,1	4
Алиментарный фактор	4	20,0	7,0	0,4	5
Наследственность	2	10,0	6,9	0,07	6
	4 возрастная группа (n=16)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	14	87,5	5,3	0,4	1
Психоэмоциональный фактор	10	62,5	4,6	0,1	2
Вредные привычки	7	43,8	3,9	0,2	3
Алиментарный фактор	3	18,8	3,6	0,1	4
Наследственность	2	12,5	3,4	0,1	5
Работа в ночное время	2	12,5	3,3	0,1	6
	5 возрастная группа (n=11)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг

Сопутствующая патология	10	90,0	4,9	0,2	1
Психоэмоциональный фактор	9	81,8	4,2	0,1	2
Вредные привычки	5	45,5	4,1	0,2	3
Алиментарный фактор	1	9,1	3,9	0,1	4
Наследственность	1	9,1	3,6	0,1	5
Работа в ночное время	1	9,1	3,6	0,1	6

Таблица 25 – Детерминированность рецидивов заболевания ЯБДПК различными факторами риска (по критерию χ^2 , $p < 0,01$) в зависимости от возраста

Факторы риска	1 возрастная группа (n=8)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Психоэмоциональный фактор	7	87,5	8,0	0,57	1
Алиментарный фактор	6	75,0	8,0	0,63	2
Наследственность	5	62,5	8,0	0,05	3
Сопутствующая патология	4	50,0	6,0	0,27	4
Вредные привычки	3	37,5	5,86	0,11	5
Работа в ночное время	1	12,5	2,29	0,08	6
	2 возрастная группа (n=14)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	9	64,3	11,9	0,30	1
Алиментарный фактор	8	57,1	9,2	0,67	2
Психоэмоциональный фактор	8	57,1	7,5	0,27	3
Работа в ночное время	6	42,8	6,5	0,26	4
Вредные привычки	4	28,6	6,0	0,27	5
Наследственность	3	21,4	5,8	0,13	6
	3 возрастная группа (n=14)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	10	71,4	11,3	0,67	1
Вредные привычки	8	57,1	11,3	0,67	2

Психоэмоциональный фактор	7	50,0	7,1	0,18	3
Алиментарный фактор	7	50,0	7,0	0,18	4
Наследственность	4	28,6	6,4	0,18	5
Работа в ночное время	1	7,1	4,7	0,27	6
	4 возрастная группа (n=12)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	8	80,0	8,4	0,05	1
Вредные привычки	2	20,0	7,5	0,5	2
Психоэмоциональный фактор	2	20,0	4,8	0,07	3
Алиментарный фактор	1	10,0	4,3	0,07	4
Наследственность	1	10,0	4,2	0,06	5
Работа в ночное время	-	-	-	-	6
	5 возрастная группа (n=10)				
	абс	%	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующая патология	8	80,0	5,8	0,35	1
Психоэмоциональный фактор	2	20,0	4,4	0,23	2
Вредные привычки	2	20,0	4,4	0,23	3
Алиментарный фактор	1	10,0	2,5	0,05	4
Наследственность	1	10,0	2,5	0,05	5
Работа в ночное время	-	-	-	-	6

Как видно из представленной таблицы 24 среди пациентов ЯБДПК в 1-ой возрастной группе отмечена высокая степень зависимости рецидивов заболевания от психоэмоционального (87,5%; $\chi^2=8,0$; $\rho=0,57$), алиментарного (75,0%; $\chi^2=8,0$; $\rho=0,63$), наследственного (62,5%; $\chi^2=8,0$; $\rho=0,05$) факторов. Во 2-ой группе рецидивы возникали на фоне сопутствующей патологии органов пищеварения (64,3%; $\chi^2=11,9$; $\rho=0,30$), погрешностей в питании (57,1%; $\chi^2=9,2$; $\rho=0,67$), имел место психоэмоциональный фактор (57,1%; $\chi^2=7,5$; $\rho=0,27$).

В 3-ей возрастной группе наиболее значимыми были сопутствующая патология (71,4%; $\chi^2=11,3$; $p=0,67$), вредные привычки (57,1%; $\chi^2=11,3$; $p=0,67$) и психоэмоциональный фактор (50,0%; $\chi^2=7,1$; $p=0,18$). В 4-ой группе рецидивы чаще всего возникали у пациентов на фоне сопутствующей патологии (80,0%; $\chi^2=8,4$; $p=0,05$), имели место вредные привычки (20,0%; $\chi^2=7,5$; $p=0,50$), психоэмоциональный фактор (20,0%; $\chi^2=4,8$; $p=0,07$).

При изучении возникновения причин рецидивов у пациентов ХГ в зависимости от возраста (таблица 25) было установлено, в 1-й возрастной группе основной контингент составляли молодые девушки, наибольшее значение имел психоэмоциональный фактор (84,0%; $\chi^2=19,4$; $p=0,16$), алиментарный фактор (84,0%; $\chi^2=16,3$; $p=0,29$), большую роль играла наследственность (48,0%; $\chi^2 = 13,3$; $p=0,23$). Во 2-й возрастной группе в возникновении рецидивов, также играл роль психоэмоциональный фактор (73,9%; $\chi^2=17,9$; $p=0,70$) в сочетании с погрешностями питания (69,9%; $\chi^2=8,3$; $p=0,09$). Именно на данную возрастную группу приходится наибольшее количество пациентов, работающих в ночное время (52,2%; $\chi^2=8,0$; $p=0,18$). В 3-й возрастной группе в развитии обострений заболеваний играли роль сопутствующая патология (70,0%; $\chi^2=11,2$; $p=0,13$), вредные привычки (20,0%; $\chi^2=11,1$; $p=0,50$), работа в ночное время (65,0%; $\chi^2=9,1$; $p=0,30$). В 4-й группе рецидивы заболеваний чаще всего возникали на фоне сопутствующей патологии органов пищеварения (87,5%; $\chi^2=5,3$; $p=0,40$), имел место психо-эмоциональный фактор (62,5%; $\chi^2=4,6$; $p=0,10$), а также вредные привычки (43,8%; $\chi^2=3,9$; $p=0,20$). В 5-й группе (старше 60 лет) рецидивы заболевания чаще всего возникали на фоне обострения сопутствующей патологии органов пищеварения (90,0%; $\chi^2=4,9$; $p=0,20$), имел место психо-эмоциональный фактор (81,8%; $\chi^2=4, 2$; $p=0,1$), а также вредные привычки (45,5%; $\chi^2=4,9$; $p=0,20$).

Были изучены детерминированность факторов, способствующих возникновению рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки у 179

пациентов с персистенцией бактерии *H.pylori* (таблица 26). Установлена большая зависимость рецидивов от высокой степени контаминации *H.pylori* ($\chi^2=217,0$; $\rho=0,9$). Отягощенная наследственность играет большую роль в частоте рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки. В наших исследованиях отягощенная наследственность встречалась у 62 (28,6%) пациентов, причем в 70% случаев отягощение шло по материнской линии, имел место внутрисемейный хеликобактериоз. Часто рецидивирующее течение замечено больше у лиц мужского пола ($\chi^2=17,3$; $\rho=0,2$). Возможно, это связано с вредными привычками, которые преобладают у лиц мужского пола. Обнаружена зависимость частоты рецидивов от наличия осложнений в анамнезе ($\chi^2=15,5$; $\rho=0,3$). Проживание в сельской местности на частоту рецидивов влияния не оказывало ($\chi^2=0,01$; $\rho=0,02$).

Таблица 26 – Детерминированность факторов риска рецидивирования на фоне персистенции бактерии *H.pylori* (по критерию χ^2 , $p<0,01$)

Факторы риска рецидивирования	Детерминированность на фоне персистенции <i>H. pylori</i> (n=179)		
	χ^2	ρ	ранг
Высока степень контаминации <i>H.pylori</i>	217,0	0,9	1
Отягощенная наследственность	98,8	0,7	2
Пол (мужской)	17,3	0,2	3
Осложнения в анамнезе	15,5	0,3	4
Психоэмоциональный фактор	3,1	0,1	5
Курение табака	1,9	0,1	6
Злоупотребление алкоголем	0,9	0,1	7
Алиментарный фактор	0,3	0,1	8
Проживание в сельской местности	0,01	0,02	9

Нами изучена детерминированность факторов, способствующих возникновению обострений заболеваний желудка и 12-перстной кишки после проведения эрадикационной терапии у 38 пациентов (таблица 27).

Таблица 27 – Детерминированность факторов риска рецидивирования на фоне эрадикации бактерии *H.pylori* (по критерию χ^2 , $p < 0,01$)

Факторы риска рецидивирования	Детерминированность на фоне эрадикации <i>H. pylori</i> (n=38)		
	χ^2	ρ	Ранг
Сопутствующие заболевания	108,9	0,7	1
Длительность заболевания (более 10 лет)	106,3	0,4	2
Возраст (старше 50 лет)	87,3	0,4	3
Дуоденогастральный рефлюкс	10,5	0,2	4
Психоэмоциональный фактор	3,1	0,1	5
Курение табака	1,9	0,1	6
Злоупотребление алкоголем	0,9	0,1	7
Алиментарный фактор	0,3	0,1	8

Отмечена высокая степень зависимости рецидивов от сопутствующей патологии ($\chi^2=108,9$; $\rho=0,7$). Длительность заболевания (более 10 лет) ($\chi^2=106,3$; $\rho=0,4$), возраст пациентов (старше 50 лет) ($\chi^2=87,3$; $\rho=0,4$), в данных случаях имело место развитие атрофических изменений слизистой оболочки желудка, что способствовало возникновению обострения заболевания на фоне эрадикации бактерии *H. pylori*. Такие факторы как психоэмоциональный, алиментарный и вредные привычки являются факторами, способствующие возникновению обострения заболевания как на фоне персистенции бактерии, так и после проведения эрадикационной терапии.

По результатам проведенного анализа факторов установлены основные механизмы формирования часто рецидивирующего течения

заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*. К этим механизмам были отнесены:

1. Инфицированность *H.pylori*
2. Моторно-эвакуаторные нарушения
3. Сопутствующие заболевания
4. Психоэмоциональные расстройства
5. Вредные привычки
6. Алиментарный фактор
7. Атрофия слизистой оболочки желудка

Резюме. Риск инфицированности бактерией *H.pylori* значительно повышается при низких санитарно-гигиенических условиях населения. Обследовании этнических групп казахской и русской национальностей на инфицированность бактерией *H.pylori* достоверных различий не выявлено

Эрадикационную терапию получили 189 (87,1%) пациентов, 1-линию эрадикационной терапии, рекомендованную Маастрихтскими Консенсусами никому назначена не была. В схемах лечения предпочтение отдавалось таким препаратам, как метронидазол, ампициллин, амоксициллин.

Не смотря на проводимую терапию рецидивирующее течение заболевания, наблюдалось в подавляющем большинстве больных: у 24 (92,3±5,2%) пациентов ЯБЖ, 55 (94,8±2,9%) пациентов ЯБДПК, 87 (91,5±2,8%) пациентов ХГ.

При изучении особенностей клинической картины при рецидивирующем течении ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ, ассоциированными с *H.pylori* характерна выраженность клинических признаков, при которых ведущее место занимал болевой синдром.

При изучении частоты обострения заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *H.pylori* в зависимости от возраста, было выявлено, среди пациентов ХГ наибольшее количество обострений заболеваний приходится на 1-ю возрастную группу – 31,6% случаев. Наибольшее количество обострений ЯБДПК приходится на 2-ю и 3-ю

возрастные группы 25,8% и 24,2% соответственно. Среди пациентов ЯБЖ наибольшая частота обострений заболеваний приходится на 3-ю возрастную группу и составляет 30,8%.

По данным сбора анамнеза жизни и заболевания, было выявлено, наследственность играет большую роль в возникновении рецидивирующего течения у пациентов ЯБДПК (ОШ) - 1,8 (ДИ: 0,19 – 0,39) с 95% достоверности. Риск возникновения рецидива у пациентов с персистенцией бактерии *H.pylori* на фоне употребления алкоголя, курения табака и психоэмоциональных расстройств во всех нозологических формах увеличивается более чем в два раза. С психоэмоциональными расстройствами связывают возникновение рецидива заболевания 45,8% всего контингента больных. Риск возникновения рецидива заболевания на фоне погрешности в питании во всех нозологических формах увеличивался более чем в три раза. Длительный анамнез влиял на частоту рецидивов у пациентов ЯБЖ (ОШ) – 1,8 (ДИ: 0,1 – 0,4) с 95% достоверности

При изучении причин возникновения рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *H.pylori* в зависимости от возраста, было установлено, в 1-х и 2-х возрастных группах наибольшее значение имели психоэмоциональный и алиментарный факторы.

Рассмотрены факторы, способствующие возникновению рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки у 179 пациентов с персистенцией бактерии *H.pylori*. Установлена большая зависимость рецидивов от высокой степени контаминации *H.pylori*, отягощенной наследственности, часто рецидивирующее течение замечено больше у лиц мужского пола. Проживание в сельской местности на частоту рецидивов влияния не оказывало ($\chi^2=0,01$; $p=0,02$).

Нами изучена детерминированность факторов, способствующих возникновению обострений заболеваний желудка и 12-перстной кишки после проведения эрадикационной терапии у 38 пациентов. Такие факторы как психоэмоциональный, алиментарный и вредные привычки являются

факторами, способствующие возникновению обострения заболевания как на фоне персистенции бактерии, так и после проведения эрадикационной терапии.

По результатам проведенного анализа факторов установлены основные механизмы формирования часто рецидивирующего течения заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*.

3.3. Фармакобиологическое обоснование выбора эрадикационной терапии.

Для эрадикации *H. pylori* инфекции используется комплексная терапия. Однако, увеличение резистентных изолятов *H. pylori* диктует необходимость тестирования культур *H. pylori* на чувствительность к антибиотикам для эффективности лечения [147,148].

Для рационального подбора средств эффективной антимикробной терапии у всех выделенных культур дискодиффузным методом на *Campilobacter*-агаре изучали чувствительность к антибактериальным препаратам: группа макролидов (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), группа пенициллина (ампициллин, амоксициллин), группа нитроимидазолов (метронидазол), группа нитрофуранов (фуразолидон). группа тетрациклинов (доксикалин, тетрациклин) и группа фторхинолонов (ципрофлоксацин).

Отсутствие зон задержки роста микробов вокруг дисков указывает на устойчивость микроба к данному антибиотику. При зоне задержки роста микроба диаметром до 10 мм штамм расценивается как малочувствительный. Зона задержки роста микроба более 10 мм указывает на чувствительность штамма. Чем больше зона задержки роста, тем выше чувствительность микроорганизмов к антибиотику (рисунок 10).

Методом диффузии дисков в агар определили чувствительность к антибактериальным препаратам.

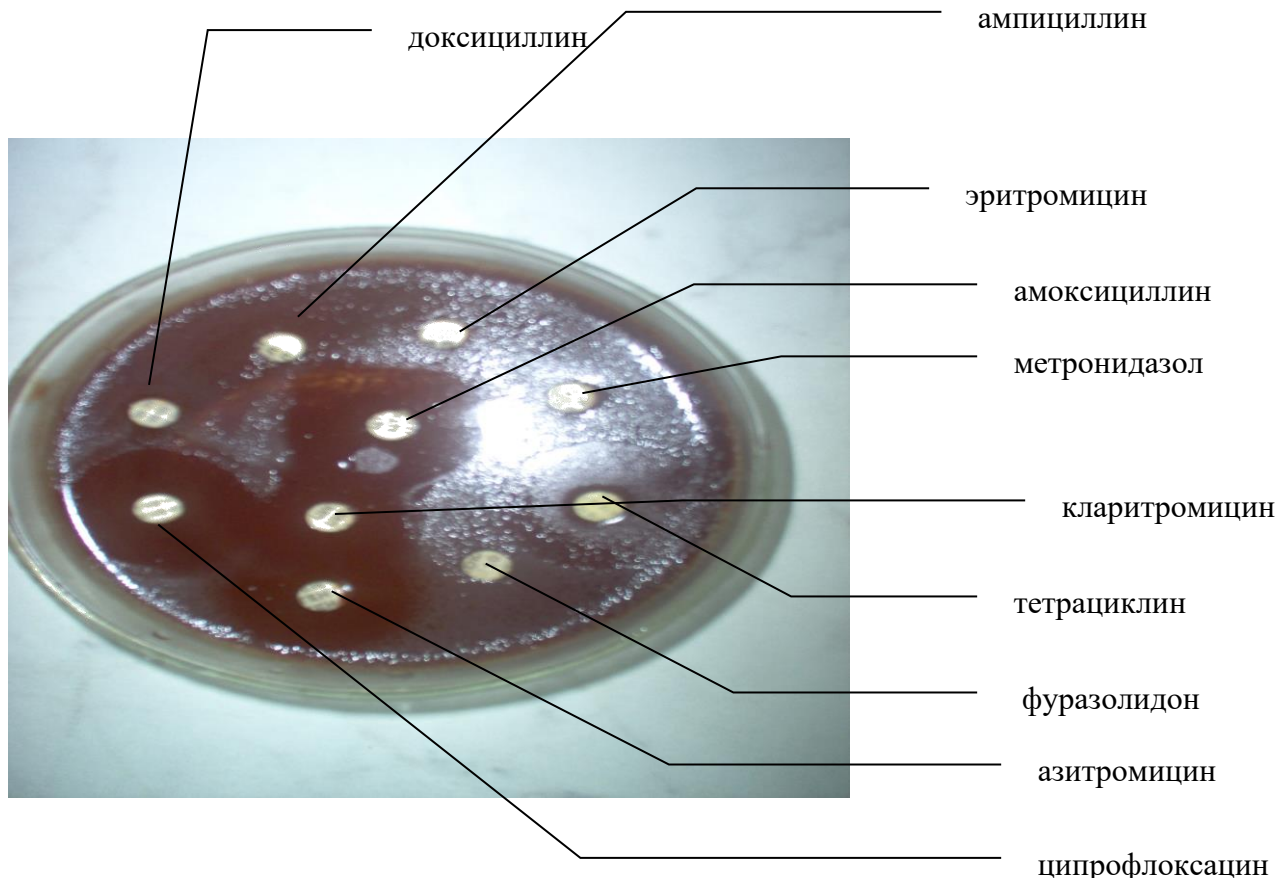


Рисунок 10 - Определение антибиотикорезистентности дискодиффузным методом у больного Е.

Главным показателем чувствительности, является величина минимальной ингибирующей концентрации – МИК (мкг\мл). Метод агарового разведения - метод золотого стандарта для тестирования восприимчивости *H. pylori*. Этот метод не всегда практичен для использования его в рутинной диагностике в обычных лабораториях, но это относительно недорогой метод и *H. pylori* неплохо растут на твердых питательных средах. Метод разведения в бульоне ограничен трудностью выращивания культур *H. pylori* в жидких питательных средах.

При изучении чувствительности 376 культур *H. pylori* к 10 антибактериальным препаратам двумя методами: дискодиффузным и методом

серийных разведений в агаре были получены сопоставимые результаты (таблица 28).

Не было выявлено культур устойчивых к кларитромицину, азитромицину, ципрофлоксацину. Чувствительными к кларитромицину были 337 (89,6%) культур, к азитромицину 311 (82,7%) культур, к ципрофлоксацину 234 (62,2%), к амоксициллину 309 (82,2%) культур.

Устойчивость к амоксициллину проявили 54 (14,4%) штамма *H. pylori*, к тетрациклину 52 (13,8%), к фуразолидону 62 (16,5%), к метронидазолу 136 (36,2%) штамма.

Не было выявлено культур чувствительных к доксициклину, ампициллину.

Таблица 28 – Антибиотикочувствительность выделенных культур *Helicobacter pylori* у больных ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ

Вид антибиотика	Всего культур	Чувствителен		Умеренно чувствительный		Устойчив	
		абс	% (M±m)	абс	% (M±m)	абс	% (M±m)
Кларитромицин	376	337	89,6±1,6	39	10,4±1,6	-	-
Эритромицин	376	220	58,5±2,5	91	24,2±2,2	65	17,3±2,0
Азитромицин	376	311	82,7±2,0	65	17,3±2,0	-	-
Амоксициллин	376	309	82,2±2,0	13	3,5±0,9	54	14,4±1,8
Тетрациклин	376	285	75,8±2,2	39	10,4±1,6	52	13,8±1,8
Доксициклин	376	-	-	259	68,9±2,4	117	31,1±2,4
Фуразолидон	376	170	45,2±2,6	144	38,3±2,5	62	16,5±1,9
Ципрофлоксацин	376	234	62,2±2,5	142	37,8±2,5	-	-
Ампициллин	376	-	-	175	46,5±2,6	201	53,5±2,6
Метронидазол	376	189	50,3±2,6	51	13,6±1,8	136	36,2±2,5

Отмечено появление полирезистентных к антибиотикам изолятов *H. pylori* [147,148]. В наших исследованиях у 53 (14,2%) культур отмечена

множественная устойчивость к следующим антибактериальным препаратам: амоксициллин, тетрациклин, эритромицин, доксициклин, метронидазол. у 38 культур – устойчивость к следующим антибактериальным препаратам: ампициллину, эритромицину, доксициклину, метронидазолу, тетрациклину, фуразолидону. У 13 (3,5%) штаммов – к эритромицину и к доксициклину и у 26 (7,0%) штаммов – к доксициклину и фуразолидону.

По данным Хецуриани Ш.Г., Расвелишвили Б.Х, Хецуриани К.Г. (2006) распространенность *H. pylori* и их свойства, в том числе и чувствительность к антибиотикам меняется в зависимости от региона, традиций, обычаев, пола, возраста и социально-экономического состояния населения. Проведенные ими исследования выявили резистентность к амоксициллину - 36,7%, азитромицину – 58,9%, эритромицину – 55,5%, кларитромицину – 38,7%, тетрациклину – 60,9%, ципрофлоксацину – 44,4%, метронидазолу – 77,5% [148].

По данным Л. В. Кудрявцевой с соавт., (2002) не было отмечено штаммов резистентных к амоксициллину. Наиболее распространена устойчивость микроорганизма к метронидазолу, первичная резистентность обнаруживается в 30% случаев, при повторном курсе метронидазола бактерия устойчива к нему практически в 100% случаев [149].

Препараты ампициллин, амоксициллин, эритромицин, тетрациклин, фуразолидон на фармацевтическом рынке Казахстана используются довольно длительное время, к тому же они недороги. К кларитромицину, азитромицину, ципрофлоксацину выявлена высокая чувствительность, устойчивых культур мы не обнаружили. Данные препараты дорогостоящие, на рынке Казахстана появились относительно недавно.

Маастрихтская группа рассматривает и различные альтернативные схемы, однако констатирует, что тройная терапия на основе ИПП по-прежнему остается стратегией выбора при первичном лечении инфицированных *H. pylori* больных [150].

Учитывая результаты исследований, а также рекомендации международных соглашений в состав эрадикационной терапии вошли:

1. ИПП - омепрозол 20 мг 2 раза в день;
2. Макролид - кларитромицин (500 мг 2 раза в день);
3. Полусинтетический пенициллин - амоксициллин (1000 мг 2 раза в день);

Учитывая высокую чувствительность *H. pylori* к подобранным антибиотикам, продолжительность курса лечения составила 7 дней.

Полный курс терапии прошли 26 (100%) пациентов ЯБЖ, 58 (100%) пациентов ЯБДПК и 92 (96,8%) пациента ХГ. У 3 (3,2%) пациентов ХГ во время приема эрадикационной терапии развилась аллергическая реакция по типу крапивницы, пациентам было рекомендовано прекратить эрадикационную терапию, назначены препараты группы блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов. У 108 (61,4%) пациентов наблюдались побочные эффекты.

Наиболее актуальной проблемой, связанной с применением антибактериальных препаратов, является ассоциированная с ними диарея [151]. Об этом виде нежелательного эффекта антибиотикотерапии может идти речь, если на фоне приема антибактериальных препаратов имеют место не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней и более. Антибиотикоассоциированная диарея наблюдается у 20–30% пациентов, принимавших клиндамицин, у 10–25% пациентов, получавших комбинированное лечение амоксициллином и клавулановой кислотой, у 5–10% больных, леченных ампициллином, и у 2–5% — после терапии макролидами (эритромицин, кларитромицин) и тетрациклинами [147,148].

В настоящее время в схему терапии ЯБ рекомендуется включать пробиотики в целях коррекции возможных дисбиотических явлений [151,152].

Самыми частыми жалобами были: диарея 32 (29,6%) случая, тошнота 29 (26,8%) случаев, временные изменения вкусовых ощущений - 5 (4,6%),

нарушение аппетита 18 (16,6%) случаев (рисунок 12). Пациентам с диареей назначались пробиотики – линекс по 2 капсулы 3 раза в день.

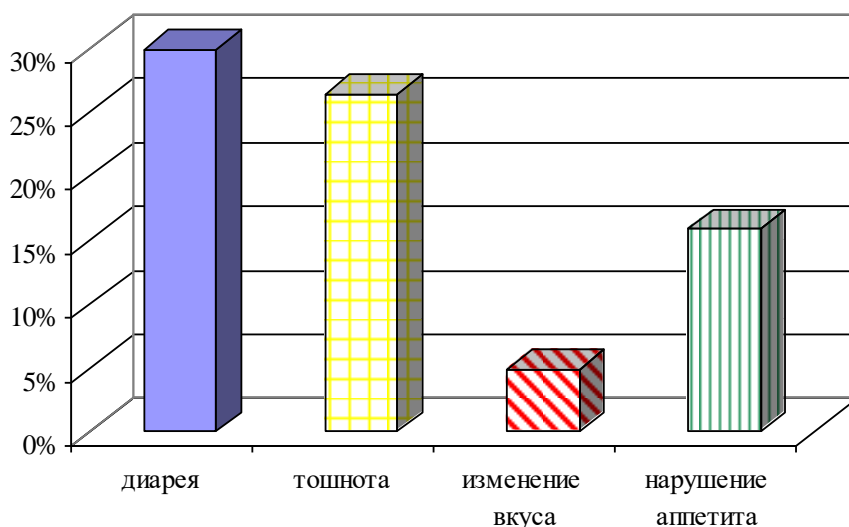


Рисунок 12 – Побочные эффекты эрадикационной терапии.

Больным с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, не ассоциированными с *H. pylori* при рецидиве заболевания был рекомендован курс поддерживающей терапии «по требованию» омепразол 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с сукральфатом по 1 гр 3 раза в день и на ночь, продолжительностью до 4 недель.

Резюме. Наиболее высокая чувствительность была выявлена к кларитромицину – 89,65%, затем азитромицину – 82,73%, амоксициллину – 82,21%, ципрофлоксацину – 62,22%. Не выявлено культур чувствительных к ампициллину, доксициклину. Устойчивость к метронидазолу составила 36,21%.

Учитывая, что Казахстан принадлежит к регионам с относительно низкой распространенностью штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину, и амоксициллину, что подтвердилось в наших исследованиях, в схему терапии предпочтительно включить кларитромицин и амоксициллин.

Полный курс терапии прошли 26 (100%) пациентов ЯБЖ, 58 (100%) пациентов ЯБДПК и 92 (96,8%) пациента ХГ. У 3 (3,2%) пациентов ХГ во

время приема эрадикационной терапии развилась аллергическая реакция по типу крапивницы. У 108 (60,3%) пациентов наблюдались побочные эффекты. Самыми частыми жалобами были: диарея 32 (29,6%) случая, тошнота 29 (26,8%) случаев, временные изменения вкусовых ощущений - 5 (4,6%), нарушение аппетита 18 (16,6%) случай.

3.4. Контроль эрадикационной терапии.

Эрадикация считалась достигнутой, если по результатам трех исследований: микроскопическому, гистологическому, бактериологическому бактерия *H. pylori* не обнаруживалась. Серологический метод (ИФА) в качестве контроля эрадикационной терапии не использовался.

Средний срок исчезновения болей на фоне эрадикационной терапии составил у пациентов ЯБЖ $4,8 \pm 0,4$ суток, ЯБДПК – $3,9 \pm 0,3$, у пациентов ХГ – $3,4 \pm 0,2$ суток (таблица 29). У абсолютного большинства наблюдаемых пациентов в течение первых 7 дней отмечалось купирование болевого синдрома. Лишь у 7 (5,0%) больных в течение последующих 10-14 дней сохранялись боли в эпигастральной области.

Таблица 29 - Купирование болевого синдрома абс (%)

Нозологическая форма	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
ЯБЖ n=26	-	12 46,2±9,8%	9 34,6±9,3%	2 7,7±5,2%	3 11,5±6,3%
ЯБДПК n=42	3 7,1±4,0%	25 59,5±7,6%	8 19,0±6,1%	4 9,5±4,5%	2 4,8±3,3%
ХГ n=70	10 15,3±4,2 %	43 61,1±5,7%	9 12,5±3,9%	6 8,3±3,3%	2 2,8±1,9%
p>0,05					

Динамику регрессии симптомов желудочной и кишечной диспепсии у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ оценивали на 3, 5, 7, 10 и 14 сутки (рисунок 13). Получены положительные результаты: к 3 дню полностью прошли рвота и тошнота, к концу недели прошли симптомы кишечной диспепсии: нарушение стула. На 10 сутки исчезла изжога, нормализовался аппетит. К 14 дню практически все жалобы кишечной и желудочной диспепсии прошли, лишь у 2 (4,7%) пациентов ЯБДПК и у 3 (11,5%) пациентов ЯБЖ продолжали беспокоить отрыжка и тошнота.

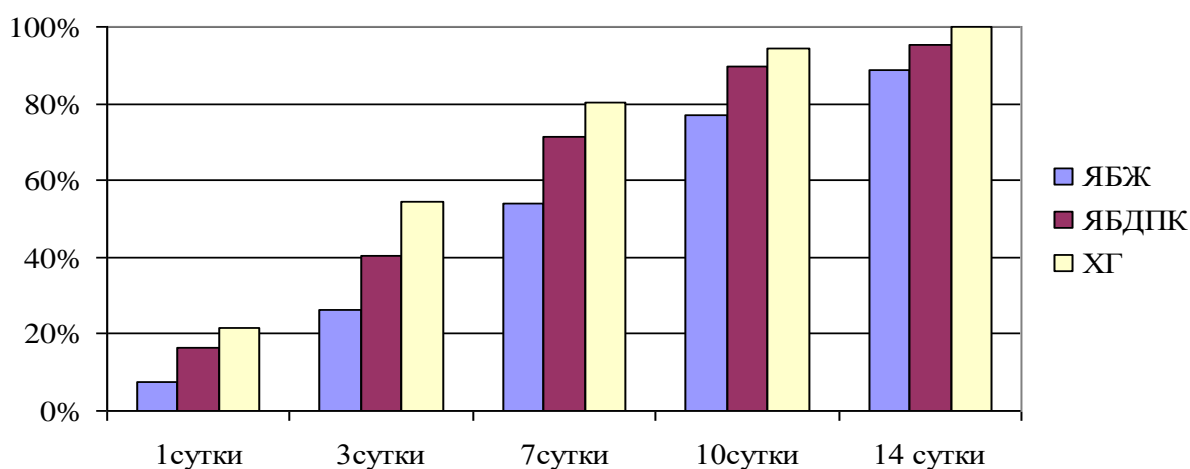


Рисунок 13 – Динамика регрессии диспепсического синдрома

Полный прием базисной терапии приводит к рубцеванию язвенного дефекта, что совпадает с данными литературы [153]. При контрольном осмотре зарубцевавшаяся язва обнаружена среди пациентов ЯБЖ в 23 (88,5%) случаях, ЯБДПК в 41 (97,6%) случае (таблица 30).

Таблица 30 – Результаты эндоскопического контроля АХБТ у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК (абс, %)

Эндоскопическая картина	ЯБЖ n =26		ЯБДПК n=42	
	абс	%	абс	%
Зарубцевавшаяся язва	23	88,5±6,3	41	97,6±2,4
Язва в стадии рубцевания	3	11,5±6,3	1	2,4±2,4
p<0,05				

К длительно нерубцующимся язвам (ДНРЯ), относят язвенные дефекты, срок заживления которых на фоне проводимой терапии при локализации в желудке превышает 6 недель, а в 12-перстной кишке – 4 недели. В наших исследованиях более 6 недель не зарубцевались 3 (11,5%) язвы желудка и 1 (2,4%) – язва 12-перстной кишки.

По данным Барановского А.Ю. и соавт. (2006) скорость заживления язв у лиц с часто рецидивирующим течением заболевания практически не отличается от скорости заживления язв у больных с благоприятным течением язвенной болезни. В наших исследованиях ДНРЯ наблюдались во всех 3 (100%) случаях, так как все пациенты были возрастными (> 50 лет), а также в 2 случаях наблюдались сопутствующие заболевания.

Эндоскопическая картина больных с ХГ в 91,7% случаях выявила отсутствие органной патологии и только в 8,31% оставалась картина поверхностного гастрита.

При эндоскопическом контроле у пациентов были взяты биоптаты (1 из антрального отдела и 2 из тела желудка) для бактериологических исследований.

Контроль эрадикационной терапии проводили гистологическим, микроскопическим и бактериологическим методами у пациентов с положительными результатами при первичном обследовании.

При исследовании гистологических препаратов, приготовленных из 42 биоптатов от 14 пациентов ЯБЖ, в 5 (11,9%) биоптатах от 2 (14,3%) пациентов обнаружены бактерии *H. pylori*. Из 66 биоптатов от 22 пациентов ЯБДПК, в 8 (12,1%) биоптатах от 3 (13,6%) пациентов обнаружены бактерии *H. pylori*. Из 99 биоптатов от 33 пациентов ХГ бактерия *H. pylori* была обнаружена в 9 (9,1%) биоптатах от 4 (12,1%) пациентов (таблица 31).

Таблица 31 – Показатель эрадикации гистологическим методом у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ

Нозологическая форма	Всего	Выявлено <i>H.pylori</i>		Эрадикация (%)
		абс	%	
ЯБЖ	14	2	14,3±9,4	85,7±9,4
ЯБДПК	22	3	13,6±7,3	86,4±7,3
ХГ	33	4	12,1±5,7	87,9±5,7
p>0,05				

У пациентов с отсутствием клинических признаков, с эндоскопической картиной рубцевания язвы, при морфологическом изучении биоптатов слизистой оболочки желудка изменения были наиболее отчетливыми. Сохранялась инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, но отмечалось заметное снижение нейтрофилов.

Хронический хеликобактерный гастрит считается в настоящее время обратимым процессом. Успешная эрадикационная терапия, как правило, медленно нормализует компоненты регенераторного процесса (пролиферация, дифференцировка, миграция клеток, реструктуризация стромы, ангиогенез) [154]. В результате лечения существенной разницы в динамике степени атрофии отмечено не было.

Степень контаминации *H. pylori* в СОЖ на фоне применения эрадикационной терапии достоверно снижалась ($p<0,05$) у всех пациентов (таблица 32).

Таблица 32 - Степень обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ (абс, %)

Нозологическая форма	Выявлено <i>H.pylori</i>	Степень обсемененности		
		1 НР+ (1 ст.)	2 НР++ (2 ст.)	3 НР+++ (3 ст.)
ЯБЖ n=14	2 14,3±9,4%	2 100%	-	-
ЯБДПК n=22	3 13,6±7,3%	2 66,7±27,2%	1 33,3±27,2%	-
ХГ n=33	4 12,1±5,7%	3 75,0±21,7%	1 25,0±21,7%	-
p<0,05				

Таким образом, отмечается существенная разница в динамике лимфоплазмоцитарной инфильтрации в группах обследованных больных. Наблюдалось ослабление проявлений лимфоплазмоцитарной инфильтрации и степени контаминации бактерий. Гистологический контроль эрадикационной терапии составил: ЯБЖ – 85,7%, ЯБДПК – 86,4%, ХГ – 87,9%. Данные показатели свидетельствуют об успешности эрадикации.

При микроскопии мазков-отпечатков, приготовленных из 54 биоптатов от 18 пациентов ЯБЖ, в 8 (14,8%) биоптатах от 3 (16,7%) пациентов обнаружены тонкие удлинённые красные (Грамм-) палочки с загнутыми краями. Из 81 биоптата от 27 пациентов ЯБДПК, в 7 (8,6%) биоптатах от 3 (11,1%) пациентов обнаружены бактерии *H. pylori*. Из 123 биоптатов от 41 пациента ХГ бактерия *H. pylori* была обнаружена в 12 (9,8%) биоптатах от 5 (12,2%) пациентов (таблица 33).

Таблица 33 - Частота обнаружения *H.pylori* у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ микроскопическим методом после эрадикационной терапии

Нозологическая форма	Всего	Выявлено <i>H.pylori</i>		Эрадикация (%)
		абс	%	
ЯБЖ	18	3	16,7±8,8	83,3±8,8
ЯБДПК	27	3	11,1±6,0	88,9±6,0
ХГ	41	5	12,2±5,1	87,8±5,1
p>0,05				

Параллельное исследование препаратов «раздавленная капля», приготовленных из этих же биоптатов, выявило подвижность бактерий.

Таким образом, при микроскопическом контроле показатели эрадикации составили: ЯБЖ – 83,3%, ЯБДПК – 88,9%, ХГ – 87,8%.

При исследовании бактериологическим методом 69 биоптатов от 23 пациентов ЯБЖ колонии характерные для *H. pylori*, были выделены из 7 (10,1%) биоптатов от 3 (13,0%) пациентов. Из 99 биоптатов от 33 пациентов ЯДПК, в 9 (9,1%) биоптатах от 5 (15,2%) пациентов обнаружены бактерии *H. pylori*. Из 159 биоптатов от 53 пациентов ХГ бактерия *H. pylori* была обнаружена в 13 (8,2%) биоптатах от 7 (13,2%) пациентов (таблица 34).

Таблица 34 – Показатель эрадикации бактериологическим методом у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ

Нозологическая форма	всего	выявлено <i>H.pylori</i>		эрадикация (%)
		абс	%	
ЯБЖ	23	3	13,0±7,0	87,0±7,0
ЯБДПК	33	5	15,2±5,7	84,8±5,7
ХГ	53	7	13,1±4,3	86,9±4,5
p>0,05				

Колонии определялись визуально на 4-7 сутки, были мелких размеров, круглыми, гладкими с ровными краями, прозрачными, мягкой консистенции. Выделенные культуры были оксидазо- и каталазоположительными, соответствовали всем биохимическим требованиям к *H.pylori*.

Полученные данные изучения морфологических, тинкториальных, культуральных и биохимических свойств выделенных культур позволили идентифицировать их как *H.pylori*.

Таким образом, бактериологический контроль эрадикационной терапии составил: ЯБЖ – 87,0%, ЯБДПК – 84,8%, ХГ – 86,8%.

У всех выделенных культур методом диффузии в агар с применением бумажных дисков и методом разведения в агаре изучали чувствительность к антибактериальным препаратам: амоксициллину, кларитромицину, азитромицину, тетрациклину, эритромицину, ципрофлоксацину, доксициклину, фуразолидону, ампициллину, метронидазолу.

Как видно из представленной таблицы 35 у пациентов после проведения терапии с применением антибактериальных препаратов внутри чувствительность к ним существенно не изменилась ($p > 0,05$), и лишь в одной культуре у бактерии *H.pylori* появилась устойчивость к кларитромицину (3,37%), чего ранее не наблюдалось

При использовании кларитромицина в странах ЕС количество резистентных штаммов *H.pylori* выросло до 15% [155,156].

Таблица 35 - Антибиотикограмма выделенных культур после лечения

Вид антибиотика	Всего культур	Чувствителен		Умеренно чувствительный		Устойчив	
		абс	% (M±m)	абс	% (M±m)	абс	% (M±m)
Кларитромицин	29	23	79,3±7,5	5	17,2±7,0	1	3,4±3,4
Эритромицин	29	16	55,2±9,2	7	24,1±7,9	6	20,7±7,5
Азитромицин	29	23	79,3±7,5	6	20,7±7,5	-	-
Амоксициллин	29	24	82,4±7,0	2	6,9±4,7	3	10,3±5,7

Тетрациклин	29	21	72,4±8,3	5	17,2±7,0	3	10,3±5,7
Доксициклин	29	-	-	19	65,5±8,8	10	34,5±8,8
Фуразолидон	29	14	48,3±9,3	11	37,9±9,0	4	13,8±6,4
Ципрофлоксацин	29	13	44,8±9,2	16	55,2±9,2	-	-
Ампициллин	29		-	14	48,3±9,3	15	51,7±9,3
Метронидазол	29	15	51,7±9,3	4	13,8±6,4	10	34,5±8,8

Антибактериальная терапия *H. pylori*-инфекции связана с объективными трудностями - устойчивостью к широкому спектру антибактериальных препаратов, возможностью реинфекции, необходимостью применения для достижения лечебного эффекта субтоксических доз антибактериальных препаратов, возможностью формирования устойчивости к ним в процессе лечения. [157].

При выборе комбинации препаратов антихеликобактерной терапии рекомендуется серьезно подойти к данной проблеме: изучить лекарственный анамнез для оценки применявшегося ранее лечения, особенно макролидными антибиотиками. Что позволяет прогнозировать возможную устойчивость бактерий к этим препаратам и слабую эффективность их применения в схемах лечения.

По данным гистологического метода показатель эрадикации составил среди пациентов ЯБЖ – 85,7±9,4%, ЯБДПК – 86,4±7,3%, ХГ – 87,9±5,7%, микроскопическим методом эрадикация составила среди пациентов ЯБЖ 83,3±8,8%, пациентов, ЯБДПК – 88,9±6,0%, ХГ – 87,8±5,1%. Бактериологический метод эрадикации составил: ЯБЖ – 87,0±7,0%, ЯБДПК – 84,8±5,7%, ХГ – 86,8±4,4%.

После проведенной эрадикационной терапии *H. pylori* был обнаружен у 3 (9,4%) пациентов ЯБЖ, 5 (11,9%) пациентов ЯБДПК, 7 (9,7%) пациентов ХГ.

Основными критериями эффективности лечения у больных ЯБЖ, ЯБДПК и ХГ, ассоциированными с *H. pylori*-инфекцией является частота

заживления ГДЗ и эрадикация *H. pylori*, которая положительно влияет на отдаленные результаты.

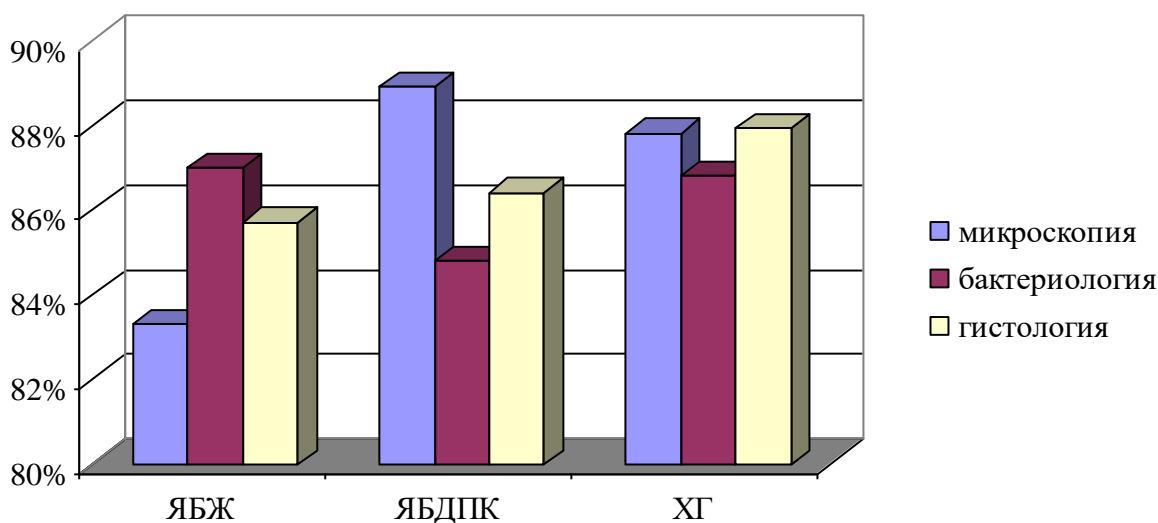


Рисунок 13 - Эффективность эрадикационной терапии у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ

Успех терапии во многом определяется приверженностью к лечению, соблюдению режима, продолжительности терапии, но побочные эффекты также играют негативную роль: диарея — при приеме амоксициллина, изменение вкуса — у кларитромицина, металлический привкус во рту — у метронидазола. Доходчивая беседа врача с пациентом о возможных побочных эффектах позволяет избежать прерывания лечения, улучшить приверженность к лечению и повысить эффективность терапии [148].

Таблица 36 - Факторы, влияющие на неэффективность эрадикационной терапии и возникновению рецидива заболевания

Факторы рецидива		Частота встречаемости (n=15)
1	Пол (мужской)	10 (66,7±12,2%)**
2	Возраст (старше 50 лет)	4 (26,7±11,4%)**
3	Размер язвы (более 1,0см) (n=8)	3 (37,5±17,1%)*

4	Локализация язвы (ДПК) (n=8)	5 (33,3±12,2%)*
5	Осложнения в анамнезе (n=8)	3 (37,5±17,1%)*
6	Отягощенная наследственность	5 (33,3±12,2%)*
7	Давность заболевания (более 10 лет)	3 (20,0±10,3%)**
8	Сопутствующие заболевания	3 (20,0±10,3%)**
9	Высокая степень контаминации геликобактериоза	11 (73,7±11,4%)**
10	Психоэмоциональный фактор	10 (66,7±12,2%)**
11	Алиментарный фактор	8 (53,3±12,9%)**
12	Вредные привычки	10 (66,7±12,2%)**
13	Нарушение схемы эрадикационной терапии	15 (100%)
*p>0,05		
**p<0,05		

Продолжительность эрадикационной терапии нарушили 10 (66,7%) пациентов: 3 (100%) пациента ЯБЖ, 5 (100%) пациентов ЯБДПК и 2 (28,6%) пациента ХГ. Прекращение терапии объясняли наступившим улучшением самочувствия. Нарушили схему 5 (33,3%) оставшихся пациентов ХГ, приняв только Омепрозол. Таким образом, у всех 15 (100%) пациентов наблюдалось нарушение схемы лечения.

Рецидивы заболеваний желудка и 12-перстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*, после эрадикационной терапии

Повторное появление *H. pylori*, как полагают, происходит посредством двух различных механизмов: реинфекции и рецидива [158]. Рецидив вызван повторным проявлением уже присутствующего в организме, но временно угнетенного штамма *H. pylori*. В случае, если его окончательная эрадикация не достигнута. Истинная реинфекция возникает после успешной эрадикации и обусловлена инфицированием пациента тем же или новым штаммом *H. pylori*.

Для подтверждения факта реинфекции требуется доказать наличие геномной разницы между прежним и новым штаммами *H. pylori* [159].

По данным Григорьева П.Я., Вялкова А.И., Яковенко Э.П. и др. рецидивы ЯБ, ассоциированные с *H.pylori*, возникшие в течение первого года после эрадикационной терапии обусловлены, главным образом, реактивацией супрессированной *H.pylori*-инфекцией.

В течение года после проведенной терапии все обследованные больные находились под наблюдением, рецидивы заболевания были выявлены у 8 (15,8%) пациентов, 6 (26,2%) больных с ЯБЖ и у 21 (18, 8%) пациентов с ЯБДПК.

Эрадикационная терапия дает хороший эффект, инфицированность бактерией *H. pylori* значительно уменьшается $p < 0,001$ после терапии Таблица 37.

Таблица 37 – Показатели рецидивов заболевания

Нозологическая форма	Состояние слизистой ГДЗ	Рецидивы	
		абс	%
ЯБЖ	Персистенция <i>H.pylori</i> (n=26)	24	92,3±5,2
	Эрадикация <i>H.pylori</i> (n=23)	6	26,1±9,2
ЯБДПК	Персистенция <i>H.pylori</i> (n=58)	55	94,8±2,9
	Эрадикация <i>H.pylori</i> (n=37)	7	18,9±6,4
ХГ	Персистенция <i>H.pylori</i> (n=95)	87	91,6±2,8
	Эрадикация <i>H.pylori</i> (n=63)	8	15,7±4,2
p<0,001			

При анализе сроков возникновения рецидивов замечено, что у пациентов на фоне персистенции бактерии рецидивы возникали раньше, чем у пациентов прошедших эрадикационную терапию. Как видно из представленного рисунка 14 у пациентов с персистенцией бактерии – ЯБЖ - 25,0%, ЯБДПК – 27,2%, ХГ – 28,6% уже к 3 месяцу появились жалобы, свидетельствующие о рецидиве заболевания (рисунок 14).

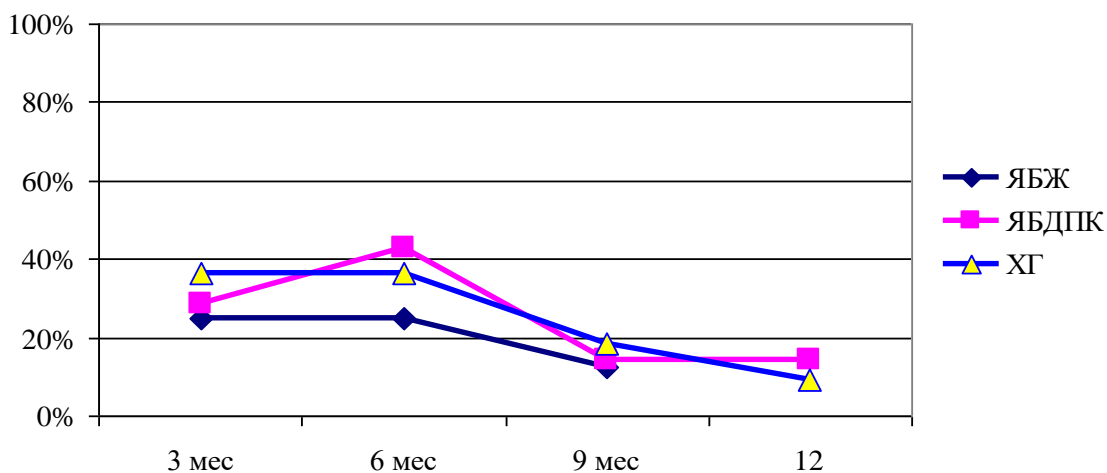


Рисунок 14 – Сроки возникновения рецидивов заболевания у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ на фоне персистенции бактерии *H. pylori*

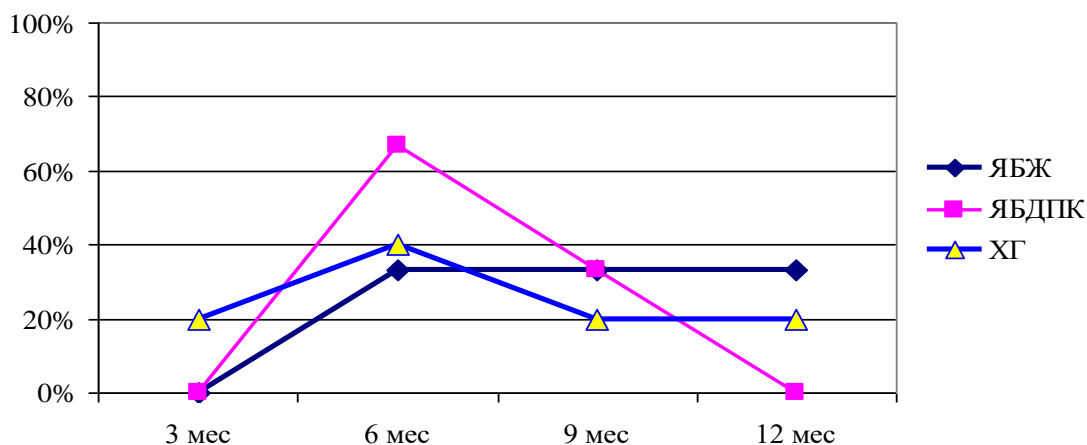


Рисунок 15 - Сроки возникновения рецидивов заболеваний у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ после проведения эрадикационной терапии

Клиническая картина заболевания после проведения эрадикационной терапии имеет особенности: ведущей жалобой становится тошнота, отрыжка, изжога, болевой синдром уходит на вторые позиции.

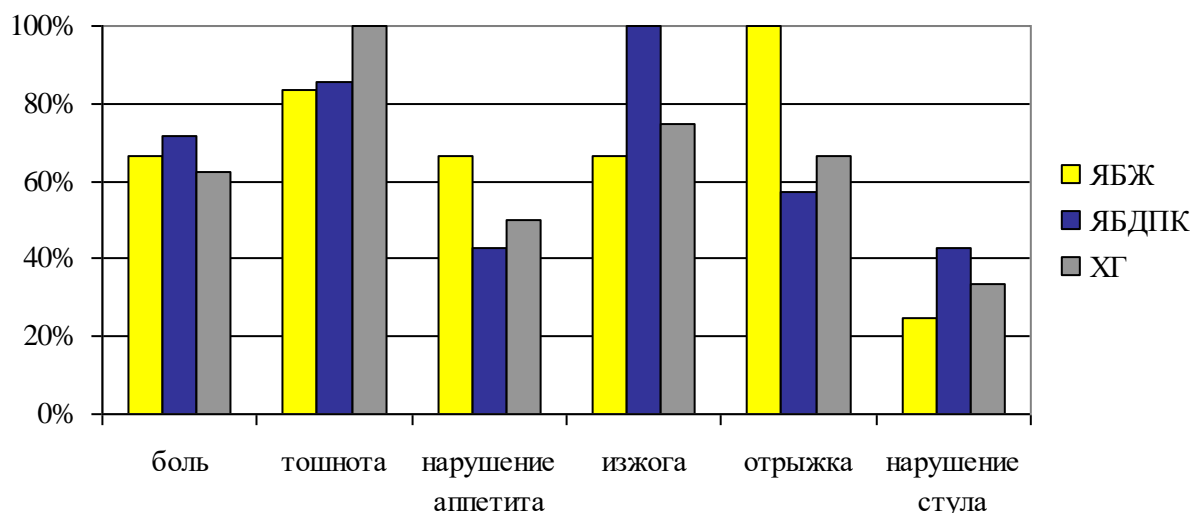


Рисунок 16 – Частота болевого и диспепсического синдромов у пациентов ЯБЖ, ЯБДПК, ХГ при рецидивах заболевания

Боли носили преимущественно распирающего и давящего характера. На первое место выходили симптомы желудочной диспепсии: у пациентов ЯБЖ ведущей жалобой являлась отрыжка – 100%, тошнота – 83,3%, затем в одинаковом соотношении боль, изжога, нарушение аппетита – 66,7% . Пациенты ЯБЖ жаловались на отрыжку - 100%, тошноту – 86,0% и боль распирающего, давящего характера – 71,4%. Среди пациентов ХГ на первом месте – тошнота – 100%, изжога – 75,0% и отрыжка – 66,7%.

Эндоскопическое обследование проводилось в течение года у всех пациентов при рецидиве заболевания. Среди пациентов ЯБЖ в 2 (33,3%) случаях была выявлена язва в антральном отделе желудка, в 4 (66,7%) случаях обострение протекало в форме эрозивных процессов в пилорическом отделе. При изучении эндоскопической картины у пациентов ЯБДПК язвенный дефект был выявлен в 3 (42,8%) случаях: на передней стенке луковицы 12-перстной кишки. В 4 (57,2%) случаях были выявлены

эрозии луковицы 12-перстной кишки. У пациентов ХГ эрозивность процесса была выявлена в 2 (25,0%) случаях, эрозии локализовались в антральном отделе желудка. Неатрофический пангастрит был выявлен в 2 (25,0%) случаях, неатрофический антральный гастрит в 1 (12,5%) . Атрофический гастрит был выявлен в 3 (37,5%) случаях, у тех же пациентов, что и при первичном обследовании.

Таким образом, при изучении эндоскопической картины у пациентов с рецидивом язвенной болезни в течение 1 года после проведения эрадикационной терапии было выявлено уменьшение язвенного процесса и протекание обострения в форме эрозивного процесса, что совпадает с данными литературы [153].

Маловероятно, что в таком большом количестве случаев произошло повторное заражение *H. pylori*. Более вероятным представляется активация собственной *H. pylori* инфекции, у той части больных, у которых под влиянием антихеликобактерной терапии не наступило полной эрадикации. При проведении ЭФГДС брались биоптаты для дальнейшего бактериологического исследования.

Микроскопическим методом исследовано 63 биоптата от 21 пациента. В 16 (25,4%) биоптатах от 7 (33,3%) пациентов обнаружены тонкие удлинённые красные (Грамм отрицательные) палочки с загнутыми краями. Параллельное исследование препаратов «раздавленная капля», приготовленных из этих же биоптатов, выявило подвижность бактерий. Положительные результаты были выявлены у 1 (16,7%) пациента ЯБЖ, 2 (28,6%) пациентов ЯБДПК, 4 (50,0%) пациентов ХГ.

Гистологическим методом из 63 биоптатов от 21 пациентов бактерия *H.pylori* была выделена из 11 (17,5%) биоптатов от 5 (23,8%) пациентов. Бактерия была обнаружена у 1(16,7%) пациента ЯБЖ, 1 (14,3%) пациента ЯБДПК, 3 (37,5%) пациентов ХГ.

При бактериологическом исследовании 63 биоптатов от 21 пациента колонии характерные для *H. pylori*, были выделены из 16 (25,4%) биоптатов

от 9 (42,9%) пациентов. Бактерия выделена у 2 (33,3%) пациентов ЯБЖ, 2 (28,6%) пациентов ЯБДПК, 5 (62,5%) пациентов ХГ.

Колонии соответствовали описанию колоний *H. pylori*, биохимически подтверждали видовую принадлежность. У выделенных культур *H. pylori* определяли чувствительность к антибиотикам. В данном случае выявлена 1 культура *H.pylori* с устойчивостью к кларитромицину. К амоксициллину чувствительность не изменилась.

Положительные результаты ИФА получены у 3 (50,0%) пациентов ЯБЖ, 4 (57,1%) пациентов ЯБДПК, у 6 (75,0%) пациентов ХГ (таблица 38). При сопоставлении исходных показателей, и при рецидиве тенденции к уменьшению титра АТ в динамике у больных с рецидивом заболевания выявлено не было. У 4 (30,8%) пациентов отмечается повышение уровня АТ.

Несмотря на обоснованность эрадикационной терапии полной эрадикации не произошло. У 3 (50,0±20,4%) пациентов ЯБЖ, 4 (57,1±18,7%) пациентов ЯБДПК, у 6 (75,0±15,3%) пациентов ХГ выявлена бактерия *H. pylori* (таблица 38).

Таблица 38 – Частота обнаружения *H. pylori* у больных ЯБЖ, ЯБДПК ХГ (абс, %)

Наименование исследования	Объект исследования	Частота обнаружения <i>H. pylori</i> (абс, %)		
		ЯБЖ n=6	ЯБДПК n=7	ХГ n=8
микроскопический	биоптат	1 16,7±15,2%	2 28,6±17,1%	4 50,0±17,7%
гистологический	биоптат	1 16,7±15,2%	1 14,3±13,2%	3 37,5±17,1%
бактериологический	биоптат	2 33,3±19,2%	2 28,6±17,1%	5 62,5±17,1%
ИФА	сыворотка крови	3 50,0±20,4%	4 57,1±18,7%	6 75,0±15,3%

После проведения эрадикационной терапии бактерия *H. pylori* была выявлена в 13,1% случаев пациентов с ЯБЖ, в 10,9% больных ЯБДПК и у 9,6% пациентов с ХГ.

Таким образом, возникает вопрос, является ли *H. pylori* ведущим фактором рецидивирования заболевания. Отсутствие в биоптате слизистой оболочки антрального отдела желудка *H. pylori* является основанием предположить другие причины изъязвлений. Ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка, особенно часто наблюдаемое у больных пожилого и старческого возраста, наряду с появлением и прогрессированием ее атрофии способствует развитию тканевой гипоксии, являющейся одной из причин образования язв [157,158]. Язвенной болезни часто сопутствуют функциональные и органические нарушения: гепатобилиарной системы (реактивный гепатит, дискинезии желчевыводящих путей, холецистит), поджелудочной железы (панкреатическая дисфункция, панкреатит), пищевода (дуоденогастроэзофагеальный и гастроэзофагеальный рефлюксы), кишечника (синдром раздраженного кишечника и кишечный дисбиоз) [160, 161].

Были изучены факторы, влияющие на *H. pylori* –ассоциированные и *H. pylori*–неассоциированные рецидивы заболеваний желудка и 12-перстной кишки после эрадикационной терапии (таблица 37). При *H. pylori*-ассоциированных рецидивах достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались мужчины - 7 ($53,8 \pm 13,8\%$) случаев, преобладали лица молодого возраста, средний возраст составил – $31,3 \pm 3,2$ лет. Длительность анамнеза в подавляющем большинстве (84,6%) не превышала 10 лет, в среднем составила – $4,8 \pm 1,1$ лет. Отягощенная наследственность встречалась в 7 ($53,8 \pm 13,8\%$; $p < 0,05$) случаях. У 5 ($38,5 \pm 13,5\%$) пациентов встречалась сопутствующая патология, в 40,0% случаях пищеварительной системы, в 60,0% случаях – сердечно-сосудистой системы. Высокая степень контаминации *H. pylori*, также наблюдалась достоверно чаще среди пациентов с *H. pylori* –ассоциированными рецидивами – 10 ($76,9 \pm 11,7\%$; $p < 0,05$). Обострение язвенного процесса, также было характерно для *H. pylori*

–ассоциированных рецидивов – 71,4±17,1% Нарушение схемы эрадикационной терапии встречалось в 9 (69,2±12,8) случаях.

При *H.pylori* – неассоциированных обострениях заболеваний после эрадикационной терапии достоверно ($p<0,05$) чаще встречались пациенты более старшего возраста ($50<$) – 62,5±17,1%, в 87,5% случаях – женщины. Средняя продолжительность возраста составила – 55,8±4,8 лет. Длительность анамнеза (больше 10 лет) встречалась в 6 (75,0±15,3%; $p<0,05$) случаях, средняя продолжительность анамнеза составила – 10,8±2,4 лет. Сопутствующая патология встречалась в 7 (87,5±11,7%; $p<0,05$) случаях, среди данного контингента лиц чаще встречался дуодено-гастральный рефлюкс – 50,0±17,7%.

Таблица 39 - Факторы, влияющие на рецидивы после эрадикационной терапии

Клинический признак	Рецидивы на фоне персистенции <i>H. pylori</i> (n=13)	Обострения после АХБТ (n=8)
1. Пол (мужской)	7 (53,8±13,8%)*	1 (12,5±11,7%)*
2. Возраст (старше 50 лет)	2 (15,4±10,0%)*	5 (62,5±17,1%)*
3. Размер язвы (более 1,0см) (n=7)	4 (57,1±18,7%)**	3 (37,5±17,1%)**
4. Локализация язвы (ДПК) (n=7)	4 (57,1±18,7%)**	3 (37,5±17,1%)**
5. Осложнения в анамнезе (n=7)	3 (42,9±18,7%)**	1(12,5±11,7) **
6. Отягощенная наследственность	7 (53,8±13,8%)*	1(12,5±11,7%)*
7. Длительность заболевания (более 10лет)	3 (23,1±11,7%)*	6 (75,0±15,3%)*
8. Сопутствующие заболевания	5 (38,5±13,5%)*	7 (87,5±11,7%)*
9. Дуоденогастральный рефлюкс	1 (7,7±7,4%)*	4 (50,0±17,7%)*
10. Высокая степень контаминации геликобактериоза	11 (84,6±10,0%)*	3 (37,5±17,1%)*
11. Психоэмоциональный фактор	10 (76,9±11,7%)**	4 (50,0±17,7%)*

12. Алиментарный фактор	9(69,2±12,8%)**	6 (75,0±15,3%)**
13. Вредные привычки	7 (53,8±13,8%)**	3 (23,1±11,7%)**
14. Прием НПВС	-	2 (25,0±15,3%)
15. Нарушение схемы эрадикационной терапии	5 (38,5±13,5)	-
*p<0,05		
**p>0,05		

Особенностью возникновения, прогрессирования и лечения ЯБ у больных пожилого и старческого возраста является тесная связь с нарушением трофики желудка, появлением склеротических изменений в сосудах его стенки, что способствует ухудшению кровоснабжения и появлению тканевой гипоксии, наличие сопутствующих заболеваний у значительной части больных. Применение различных лекарственных препаратов в терапии прединфарктных состояний, часть из которых обладает ulcerогенным действием, также позволяет связать возможность возникновения пептических язв с фактом длительного применения лекарственных средств [154,155,156].

После эрадикационной терапии при рецидивах заболеваний необходим контроль эрадикации. Язвенная болезнь и хронические гастриты – это полиэтиологические заболевания, даже при наличии бактерии *H. pylori* нельзя отрицать присутствие других факторов ulcerогенеза, что требует дополнительных исследований для выявления других этиологических факторов, тщательного изучения механизмов патогенеза и углубленного всестороннего анализа путей коррекции регуляторных систем организма.

При необходимости проведения повторных курсов эрадикации необходимо тщательное изучение анамнеза пациента, использованной им ранее антибактериальной терапии или назначение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности к антибиотикам. Необходима терапия (по требованию), строго индивидуальная и зависящая от механизмов

формирования часто рецидивирующего течения заболеваний желудка и 12-перстной кишки.

На основе полученных результатов с применением специальных методов исследований, больным была назначена **первая схема терапии:**

1. Препарат висмута, в дозировке 120 мг – 4 раза в сутки;
2. Фуразолидон в дозировке 100 мг – 2 раза в сутки;
3. Амоксициллин 1000 мг – 2 раза в сутки⁴
4. Ингибитор протонной помпы (ИПП) 20 мг – 2 раза в сутки.

Также была применена **вторая схема терапии:**

1. Препарат висмута, в дозировке 120 мг – 4 раза в сутки;
2. Метронидазол в дозировке 500 мг – 3 раза в сутки;
3. Тетрациклин в дозировке 500 мг – 4 раза в сутки;
4. Ингибитор протонной помпы (ИПП) 20 мг – 2 раза в сутки

Дополнительно была назначена симптоматическая терапия по необходимости: прокинетики или антипсихотическое средство.

Терапия I (38,5% пациентов, 5 человек): Назначена пациентам с эзофагогастральным и/или дуоденогастральным рефлюксом (обратным забросом содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод) как основным фактором риска рецидива.

Терапия II (61,5% пациентов, 8 человек): Назначена пациентам с психоэмоциональными расстройствами как основным фактором риска рецидива.

Все пациенты с вредными привычками: Получили рекомендацию полного отказа от алкоголя и курения.

Оценка переносимости и эффективности терапии:

Хорошая переносимость: Эрадикационная терапия переносилась хорошо, случаев отмены не было.

Отсутствие жалоб к контрольному сроку: На 45-й день пациенты не предъявляли жалоб при клиническом обследовании.

Всем пациентам (100%) была проведена контрольная эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) с биопсией после АХБТ (предположительно, антихеликобактерной терапии). Положительная эндоскопическая динамика: У всех пациентов наблюдалась положительная динамика при ЭФГДС. Рубцевание язв: У 2 пациентов (33,3%, вероятно, из группы с Терапией I) язва находилась в стадии рубцевания. Успешная эрадикация *H. pylori*: Ни у одного пациента не было выявлено *H. pylori* при микроскопическом, гистологическом и бактериологическом исследовании.

Небольшое количество рецидивов диспепсии: В течение года наблюдения лишь у 3 (14,3%) пациентов отмечались симптомы желудочной и кишечной диспепсии, связанные с сопутствующей патологией ЖКТ (не обязательно рецидив язвы).

Таким образом, результаты указывают на то, что эрадикационная терапия была эффективной и хорошо переносилась пациентами. Разделение пациентов на группы в зависимости от факторов риска и назначение соответствующей терапии, а также соблюдение рекомендаций по отказу от вредных привычек, вероятно, способствовали успеху лечения. Низкий процент рецидивов диспепсии в течение года наблюдения также свидетельствует о положительном эффекте проведенного лечения. Отмечается уменьшение частоты рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки на фоне применения эрадикационной терапии в комплексе с индивидуализированным лечением, подобранным с учетом механизмов формирования рецидивирующего течения заболевания, что в нашем исследовании наблюдалось всего в 3 случаях, в сравнении частота обострений после эрадикационной терапии у данного контингента больных наблюдались в общем количестве в 28 случаях (15 случаев на 45 день исследований, 13 – в течение года наблюдений) (ОШ – 8,2; $p < 0,001$).

Таким образом, для достижения эффективной эрадикационной терапии необходимо тщательное изучение анамнеза пациента, использованной им ранее антибактериальной терапии или назначение антибактериальных

препаратов с учетом чувствительности к антибиотикам. Для практических врачей необходим простой эмпирический алгоритм, позволяющий модифицировать вторую линию лечения в зависимости от того, какие препараты пациент получал на первом этапе.

Резюме. В течение года удалось выяснить состояние здоровья у всех 123 (100%) наблюдаемых пациентов. С рецидивом заболевания были обследованы 21 (18,7%) пациент. Отмечается достоверное ($p < 0,001$) уменьшение частоты рецидивов после эрадикационной терапии. Рецидивы в течение первого года после проведения эрадикационной терапии у пациентов ЯБЖ составили 26,1%, ЯБДПК - 18,9%, ХГ - 15,7%, в сравнении, на фоне персистенции бактерии у этих больных частота рецидивов составляла: ЯБЖ - 92,3% ЯБДПК - 94,8%, ХГ - 91,6%. Рецидивы в течение года после проведения эрадикационной терапии в 61,9% случае сопровождались хеликобактериозом: у 3 (13,0%) пациентов ЯБЖ, 4 (10,8%) пациентов ЯБДПК и 6 (9,5%) пациентов ХГ.

В течение года было установлено состояние всех 123 (100%) наблюдаемых пациентов. Среди них 21 (18,6%) пациентов перенесли рецидив заболевания. Зафиксировано значительное снижение частоты рецидивов после эрадикационной терапии ($p < 0,001$). В первый год после завершения терапии рецидивы наблюдались у 26,2% пациентов с язвой желудка (ЯБЖ), 18,8% - ЯБДПК и 15,8% с хроническим гастритом (ХГ). В целом у 61,8% пациентов рецидивы заболевания сопровождались хеликобактериозом: у 3 (13,1%) пациентов с ЯБЖ, 4 (10,7%) с ЯБДПК и 6 (9,6%) с ХГ.

При рецидивах, ассоциированных с *H. pylori*, значительно чаще наблюдались мужчины ($p < 0,05$), а также преобладали пациенты молодого возраста, со средним возрастом $31,2 \pm 2$ года. Длительность анамнеза у большинства пациентов (84,6%) не превышала 10 лет, в среднем составив $4,8 \pm 1,2$ года. Отягощенная наследственность была выявлена у 7 ($53,9 \pm 13,7\%$; $p < 0,05$) случаев. Сопутствующая патология наблюдалась у 5 ($38,6 \pm 13,4\%$) пациентов, из которых в 40,0% случаев это касалось заболеваний

пищеварительной системы, а в 60,0% – сердечно-сосудистой. Высокая степень контаминации *H. pylori* также была достоверно чаще зафиксирована у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными рецидивами, составив 10 (76,8 ± 11,8%; $p < 0,05$). Обострение язвенного процесса было характерно для 71,45 ± 17,2% случаев *H. pylori*-ассоциированных рецидивов. Нарушение схемы эрадикационной терапии наблюдалось в 9 (69,3 ± 12,7%) случаях.

При *H. pylori* – неассоциированных рецидивах после эрадикационной терапии достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались пациенты более старшего возраста (50 <) – 62,5 ± 17,1%, в 87,5% случаях – женщины. средняя продолжительность возраста составила – 55,8 ± 4,8 лет. Длительность анамнеза (больше 10 лет) встречалась в 6 (75,0 ± 15,3%; $p < 0,05$) случаях, средняя продолжительность анамнеза составила – 10,8 ± 2,4 лет. Сопутствующая патология встречалась в 7 (87,5 ± 11,7%; $p < 0,05$) случаях, среди данного контингента лиц чаще встречался дуодено-гастральный рефлюкс – 50,0 ± 17,7%. Психоэмоциональный, алиментарный факторы, вредные привычки встречаются одинаково часто среди обеих групп, достоверных различий не выявлено. Прием НПВС наблюдался у 2 (25,0 ± 15,3%) пациентов с *H. pylori*-неассоциированным рецидивом.

Пациентам с установленной хеликобактерной инфекцией были назначены, антибактериальные препараты с учетом чувствительности к *H. pylori*, продолжительностью 10 дней. Комбинация ингибитора протонной помпы и классической тройной схемы с препаратами висмута.

Обязательным условием для проведения эрадикационной терапии было строгое соблюдение схемы, дозировок и кратности лечения, полное исключение алкоголя, прекращение курения, а также прием индивидуально подобранной терапии, учитывающей механизмы формирования рецидивирующего течения заболевания. За год наблюдения у всех 21 пациента не было зафиксировано выраженных обострений болезни; у 3 (14,4%) наблюдались симптомы желудочной и кишечной диспепсии, связанные с сопутствующими патологиями пищеварительной системы.

Таким образом, для достижения устойчивой ремиссии у пациентов с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*-инфекцией, необходимо провести эрадикацию бактерии, выявить наличие других механизмов, способствующих рецидивам, и рекомендовать строго индивидуализированную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В исследованной группе пациентов риск заражения среди жителей сельской местности увеличивается в 12,2 раза ($p < 0,01$). Обнаружена связь между инфицированностью *H. pylori* и социально-экономическим уровнем населения: при высоком уровне жизни инфицированность составляет 55,8%, при среднем — 84,7%, а при низком — 95,5%. Также выявлена зависимость инфицирования *H. pylori* от возраста: к 20 годам инфицированность составляет 64,3% для язвы желудка (ЯБЖ), 63,7% для язвы двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и 78,2% для хронического гастрита (ХГ). К 60 годам этот показатель достигает 100%, независимо от нозологической формы. Этнические и половые особенности не влияют на частоту инфицирования.

2. Наибольшую чувствительность среди методов диагностики инфекции *H. pylori* продемонстрировал тест на определение антител методом ИФА: для ЯБЖ — 74,4%, для ЯБДПК — 84,7%, для ХГ — 83,4%. Чувствительность бактериологического метода составила: для ЯБЖ — 68,7%, для ЯБДПК — 77,8%, для ХГ — 73,8%. Микроскопический метод показал низкую чувствительность, в среднем: для ЯБЖ — 54,4%, для ЯБДПК — 64,8%, для ХГ — 57,1%. Результаты гистологического исследования оказались самыми низкими: для ЯБЖ — 40,1%, для ЯБДПК — 48,6%, для ХГ — 45,7%. Частота выявления инфицированных *H. pylori* колеблется от 40,1% до 84,7% и значительно зависит от используемого метода исследования.

3. Изучение чувствительности бактерии *H. pylori* к антибактериальным препаратам не выявило культур устойчивых к кларитромицину (высокая чувствительность - 89,6%), азитромицину (высокая чувствительность - 82,7%), ципрофлоксацину (высокая чувствительность - 62,2%). Чувствительность к амоксициллину составила - 82,2%, устойчивость - 14,4%, чувствительность к метронидазолу выявлена в 50,3% случаях, устойчивость - 36,2%. Не выявлено высокой чувствительности к доксициклину и

ампициллину, что ставит под сомнение дальнейшее использование данных препаратов в схемах эрадикационной терапии.

4. Зафиксировано значительное ($p < 0,001$) снижение частоты рецидивов после эрадикационной терапии. В течение первого года после проведения терапии рецидивы у пациентов с язвой желудка (ЯБЖ) составили 26,2%, с язвой двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) — 18,8%, а с хроническим гастритом (ХГ) — 15,7%. Для сравнения, при персистенции бактерии у этих больных частота рецидивов была следующей: ЯБЖ — 92,4%, ЯБДПК — 94,9%, ХГ — 91,7%. В 61,8% случаев рецидивы в течение года после эрадикационной терапии сопровождались хеликобактериозом, в 38,2% случаев причины рецидивов были связаны с различными экзогенными и эндогенными факторами.

4. Факторами риска рецидивирования заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с *H. pylori* на фоне персистенции бактерии, являются высокая степень загрязненности хеликобактериозом (84,6%), неблагоприятная наследственность (53,9%) и мужской пол (53,9%). Основными факторами риска рецидивов на фоне эрадикации бактерии являются наличие сопутствующей патологии (87,6%), длительность заболевания (более 10 лет) (75,1%) и возраст (старше 50 лет) (62,6%). Психоэмоциональные факторы, особенности питания и вредные привычки также являются факторами риска развития рецидивов как при персистенции, так и после эрадикации *H. pylori*.

5. Внедрение индивидуализированного подхода в эрадикационную терапию, учитывающего механизмы формирования рецидивирующего течения заболевания, приводит к снижению частоты рецидивов в 8 раз. Это позволяет достичь устойчивой ремиссии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с инфекцией *H. pylori*.

Практические рекомендации

1. Улучшение санитарно-гигиенических мероприятий, особенно в сельской местности позволит снизить инфицированность бактерией *H. pylori* населения и этим самым уменьшить распространение заболеваемости гастритом и язвенной болезни.

2. В клинических исследованиях для диагностики *H. pylori*-инфекции рекомендуется использовать не менее двух методов. Иммуноферментный анализ демонстрирует высокую чувствительность, в то время как гистологическое исследование позволяет выявить морфологические изменения в слизистой оболочке желудка.

3. Для достижения эффективной эрадикационной терапии выбор антибактериальных препаратов должен основываться на данных о антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе. Предложенная антибиотикограмма поможет разработать схемы эрадикации.

4. Для достижения устойчивой ремиссии и минимизации частоты рецидивов необходимо сочетание эрадикационной терапии с индивидуализированным лечением, которое учитывает механизмы формирования рецидивирующего течения заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*.-1983.-P.1273-1275.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс, - 2001.
3. Reyes V. E. Helicobacter pylori and its role in gastric cancer // *Microorganisms*. – 2023. – Т. 11. – №. 5. – С. 1312.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2004. – №12. – С 23-25.
5. Hooi J. K. Y. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2017. – Т. 153. – №. 2. – С. 420-429.
6. Adesola Oje, Jonathan Galati, Richard M. Peek, Current Understanding of Optimal Prevention of Helicobacter pylori-induced Gastric Cancer, *Gastroenterology Clinics of North America*, 2025, ISSN 0889-8553, <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2024.12.005> .
7. Nguyen T. V. H. et al. Eradication of Helicobacter pylori in children in Vietnam in relation to antibiotic resistance // *Helicobacter*. – 2012. – Т. 17. – №. 4. – С. 319-325.
8. Che T. H. et al. High prevalence of helicobacter pylori infection among school-aged children in Ho Chi Minh City, Vietnam // *International journal of public health*. – 2022. – Т. 67. – С. 1605354.
9. Eshraghian A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: a systematic review of prevalence and risk factors // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2014. – Т. 20. – №. 46. – С. 176.

10. M. Chen, K. Chen, H. Hou, et al. Incidence and mortality trends in gastric cancer in the United States, 1992-2019 *Int J Cancer*. – 2023. - 152 (9) . - pp. 1827-1836.
11. C.M. den Hoed, A.J. Vila, I.L. Holster, et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence for stabilized colonization rates in childhood *Helicobacter*, 16 (5) (2011), pp. 405-409.
12. C. Yuan, D. Adeloje, T.T. Luk, et al. The global prevalence of and factors associated with helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Child Adolesc Health*. -2022. - 6 (3). - pp. 185-194.
13. J. Torres, Y. Leal-Herrera, G. Perez-Perez, et al. A community-based seroepidemiologic study of helicobacter pylori infection in Mexico // *J Infect Dis*. – 1998. - 178 (4). - pp. 1089-1094.
14. C. Persson, Y. Jia, H. Pettersson, J. Dillner, O. Nyren, W.H. Ye Pylori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? // *PLoS One*. – 2011. - 6 (3). Article e17404
15. J.M. Yeh, C. Hur, D. Schrag, et al. Contribution of H. pylori and smoking trends to US incidence of intestinal-type noncardia gastric adenocarcinoma: a microsimulation model // *PLoS Med*. – 2013. - 10 (5). Article e1001451.
16. Y. Li, H. Choi, K. Leung, F. Jiang, D.Y. Graham, W.K. Leung Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2023. - 8 (6). - pp. 553-564.
17. M. Zamani, F. Ebrahimitabar, V. Zamani, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of helicobacter pylori infection // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2018. - 47 (7). - pp. 868-876.
18. Stefano K. et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art // *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. – 2018. – T. 89. – №. Suppl 8. – C. 72.

19. Stefano K. et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art //Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. – 2018. – T. 89. – №. Suppl 8. – C. 72.
20. Aziz R. K., Khalifa M. M., Sharaf R. R. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review //Journal of advanced research. – 2015. – T. 6. – №. 4. – C. 539-547.
21. Alharbi R. H., Ghoraba M. Prevalence and patient characteristics of *Helicobacter pylori* among adult in primary health care of security forces hospital Riyadh, Saudi Arabia, 2018 //Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2019. – T. 8. – №. 7. – C. 2202-2206.
22. Alqahtani W. S. et al. Epidemiology of cancer in Saudi Arabia thru 2010–2019: a systematic review with constrained meta-analysis //AIMS public health. – 2020. – T. 7. – №. 3. – C. 679.
23. Kao C. Y., Sheu B. S., Wu J. J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis //Biomedical journal. – 2016. – T. 39. – №. 1. – C. 14-23.
24. Jones N. L. et al. *Helicobacter pylori* in First Nations and recent immigrant populations in Canada //Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – T. 26. – №. 2. – C. 97-103.
25. Pérez-Pérez G. I. et al. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children //Journal of clinical microbiology. – 2003. – T. 41. – №. 6. – C. 2401-2407.
26. Centers for Disease Control and Prevention et al. *Helicobacter pylori*: fact sheet for health care providers //Updated July. – 1998.
27. Reyes V. E. *Helicobacter pylori* and its role in gastric cancer //Microorganisms. – 2023. – T. 11. – №. 5. – C. 1312.
28. Hooi J. K. Y. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis //Gastroenterology. – 2017. – T. 153. – №. 2. – C. 420-429.

29. Huang Q. et al. Helicobacter pylori infection in geriatric patients: current situation and treatment regimens //Frontiers in medicine. – 2021. – T. 8. – C. 713908.
30. Stefano K. et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art //Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. – 2018. – T. 89. – №. Suppl 8. – C. 72.
31. Stefano K. et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art //Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. – 2018. – T. 89. – №. Suppl 8. – C. 72.
32. Aziz R. K., Khalifa M. M., Sharaf R. R. Contaminated water as a source of Helicobacter pylori infection: A review //Journal of advanced research. – 2015. – T. 6. – №. 4. – C. 539-547.
33. Baj J. et al. Helicobacter pylori virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment //Cells. – 2020. – T. 10. – №. 1. – C. 27.
34. Van Amsterdam K. et al. Of microbe and man: determinants of Helicobacter pylori-related diseases //FEMS microbiology reviews. – 2006. – T. 30. – №. 1. – C. 131-156.
35. Amieva M. R., El-Omar E. M. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection //Gastroenterology. – 2008. – T. 134. – №. 1. – C. 306-323.
36. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity //Toxins. – 2019. – T. 11. – №. 11. – C. 677.
37. Mu T. et al. Helicobacter pylori intragastric colonization and migration: Endoscopic manifestations and potential mechanisms //World Journal of Gastroenterology. – 2023. – T. 29. – №. 30. – C. 4616.
38. Elbehiry A. et al. Helicobacter pylori infection: current status and future prospects on diagnostic, therapeutic and control challenges //Antibiotics. – 2023. – T. 12. – №. 2. – C. 191.

39. Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using invasive and noninvasive approaches //Journal of pathogens. – 2018. – T. 2018. – №. 1. – C. 9064952.

40. Urgessa N. A. et al. A comparison between histology and rapid urease test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies: a systematic review //Cureus. – 2023. – T. 15. – №. 5.

41. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ on behalf of faculty members of Kyoto Global Consensus Conference, et al Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis Gut 2015;**64**:1353-1367.

42. B. Glover, J. Teare, H. Ashrafian, N. Patel The endoscopic predictors of *Helicobacter pylori* status: a meta-analysis of diagnostic performance Ther Adv Gastrointest Endosc, 13 (2020), Article 2631774520950840, 10.1177/2631774520950840

43. Liu K.S. Wong, I.O. Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance World J Gastroenterol, 22 (3), 2016. - pp. 1311-1320.

44. M. Vieth, H. Neumann, C. Falkeis The diagnosis of gastritis // Diagn Histopathol, 20 (6), 2014. - pp. 213-221.

45. R. Kourie, M. Mahrous, N. Naim, J. Zouein, Z. Benbrahim, K. Rasul, et al. The first Middle East and North Africa expert consensus recommendations for management of advanced gastric cancer // Future Oncol, 19 (21), 2023. - pp. 1451-1459.

46. Khachfe, Z. Rahal, J. Sammouri, M. Kheil, H. Baydoun, D. Chatila, et al. Cancer in Lebanon: a review of incidence rates from 2008 to 2015 and projections till 2025 // South Asian J Cancer. -9 (3), 2020. - pp. 147-152.

47.A.R. Antoine, S. Joyce, S. Joanna, K. Christine, E. Khoury, Salem S. Philippe Gastrointestinal cancer characteristics in Lebanon // Arab J Gastroenterol, - 23 (1), 2022. - pp. 52-57.

48. M. Aoude, M. Mousallem, M. Abdo, B. Youssef, H.R. Kourie, H.O. Al-Shamsi Gastric cancer in the Arab world: a systematic review *East Mediterr Health J*, 28 (7) (2022), pp. 521-531

49. Gravina A. G. et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea // *United European Gastroenterology Journal*. – 2015. – Т. 3. – №. 1. – С. 17-24.

50. Iqubal S. M. S. A Saudi national population based study awareness and practice of periodic medical check-up // *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*. – 2021. – Т. 15. – №. 3.

51. Marshall B.J., Goodwin C.S., Warren J.R. et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication *Campilobacter pylori* // *Lancet*. – 1998. - P. 1437-42.

52. Alharbi, Rami Hamdan¹; Ghoraba, Medhat¹. Prevalence and patient characteristics of Helicobacter pylori among adult in primary health care of security forces hospital Riyadh, Saudi Arabia, 2018. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 8(7):p 2202-2206, July 2019. | DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_398_19

53. W.S. Alqahtani, N.A. Almufareh, D.M. Domiaty, et al. Epidemiology of cancer in Saudi Arabia thru 2010-2019: a systematic review with constrained meta-analysis *AIMS Public Health*, 7 (3) (2020), pp. 679-696.

54. Джумабаев М.Н. Распространенность и клинические особенности течения язвенной болезни желудка и 2-перстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori, у кыргызстанцев, с оценкой эффективности применения обучающих программ.- Автореф. дис. кан. мед. наук – Бишкек.- 2009.

55. Рысс Е.С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина, лечение.)// *Тер.архив*.-1999.-№2.-С.7-13.

56. Ding S.-Z., Minohara Y., Fan X. J., Wang J., Reyes V. E., Patel J., Dirden-Kramer B., Boldogh I., Ernst P. B., Crowe S. E. Helicobacter pylori

Infection Induces Oxidative Stress and Programmed Cell Death in Human Gastric Epithelial Cells // *Infection and Immunity*. - 2007.- Т. 75.- № 8.- С. 4030 - 4039.

57. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*, современные представления (Доклад второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21-22 сентября 2000 г.) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.- 2000.- №6.- С.79.

58. Malfertheiner P, Megraud F, O`Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection // *The Maastricht 2 - 2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther.*- 2002,- 16 (2).- P. 167-80.

59. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*. (материалы консенсуса Маастрихт-3) // *М. Гастроэнтерология* - 2006. - том 8.- С .11-13.

60. Nawfal R. Hussein, Marjan Mohammadi, Yeganeh Talebkhan, Masoumeh Doraghi, Darren P. Letley, Merdan K. Muhammad, Richard H. Argent, John C. Atherton Differences in Virulence Markers between *Helicobacter pylori* Strains from Iraq and Those from Iran: Potential Importance of Regional Differences in *H. pylori*-Associated Disease // *Journal of Clinical Microbiology*.- 2008. - Т. 46. - № 5. - С. 1774 - 1779.

61. Mu T. et al. *Helicobacter pylori* intragastric colonization and migration: Endoscopic manifestations and potential mechanisms // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Т. 29. – №. 30. – С. 4616.

62. Наумова Л.А., Пальцев А.И., Беляева Л.Ю. Клинико-морфологические варианты атрофического поражения слизистой оболочки желудка. // *Терапевтический архив*, - 2009, - №2 (Т.81), - С.80-82.

63. NIN consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. // *JAMA*. 1994. Vol. 27, № 1. – P. 65-69.

64. Исаков В.А., Щербаков П.Л. Комментарии к Маастрихскому соглашению II, 2000 // V Международный симпозиум «Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *Helicobacter pylori*» *Педиатрия*. - №2. - 2002.- С. 5-7.

65. Kuipers E. J. Helicobacter pylori and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 1997. – T. 11. – №. S1. – C. 71-88.
66. Liou J. M., Lee Y. C., Wu M. S. Treatment of Helicobacter pylori infection and its long-term impacts on gut microbiota //Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – T. 35. – №. 7. – C. 1107-1116.
67. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics // Applied microbiology and biotechnology. – 2018. – T. 102. – C. 1-7.
68. Jakobsson H. E. et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome // PloS one. – 2010. – T. 5. – №. 3. – C. e9836.
69. Chey W. D. et al. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2017. – T. 112. – №. 2. – C. 212-239.
70. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report //Gut. – 2017. – T. 66. – №. 1. – C. 6-30.
71. 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. – T. 160. – №. 5. – C. 1831-1841.
72. Erah P. O. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection //The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 1997. – T. 39. – №. 1. – C. 5-12.
73. Chey W. D. et al. S1382 vonoprazan dual and triple therapy for Helicobacter pylori eradication //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2021. – T. 116. – C. S634.
74. Chiang T. H. et al. Bismuth salts with versus without acid suppression for Helicobacter pylori infection: a transmission electron microscope study //Helicobacter. – 2021. – T. 26. – №. 3. – C.12801.

75. Rokkas T. et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis //Gastroenterology. – 2021. – T. 161. – №. 2. – C. 495-507.

76. Li Y. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis //The lancet Gastroenterology & hepatology. – 2023. – T. 8. – №. 6. – C. 553-564.

77. Homayun B., Lin X., Choi H. J. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals //Pharmaceutics. – 2019. – T. 11. – №. 3. – C. 129.

78. Lou J. et al. Advances in oral drug delivery systems: Challenges and opportunities //Pharmaceutics. – 2023. – T. 15. – №. 2. – C. 484.

79. Bang C. S. et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection //Gut Microbes. – 2020. – T. 11. – №. 5. – C. 1314-1323.

80. Zagari R. M. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update //Minerva medica. – 2020. – T. 112. – №. 2. – C. 281-287.

81. Tshibangu-Kabamba E., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance—from biology to clinical implications // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – T. 18. – №. 9. – C. 613-629.

82. Zhang J. et al. CagA and VacA inhibit gastric mucosal epithelial cell autophagy and promote the progression of gastric precancerous lesions // Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban Journal of Central South University. Medical Sciences. – 2022. – T. 47. – №. 7. – C. 942-951.

83. Zhang W. et al. Metal–organic-framework-based hydrogen-release platform for multieffective *Helicobacter pylori* targeting therapy and intestinal flora protective capabilities //Advanced Materials. – 2022. – T. 34. – №. 2. – C. 2105738.

84. Laine L., Jensen D. M. Management of patients with ulcer bleeding //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2012. – T. 107. – №. 3. – C. 345-360.

85. Gené E. et al. What is the best strategy for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* in the prevention of recurrent peptic ulcer bleeding? A cost-effectiveness analysis // *Value in Health*. – 2009. – T. 12. – №. 5. – C. 759-762.
86. Ghoshal U. C., Aggarwal R., Baba C. S. Recurrent duodenal ulcer haemorrhage: a pharmacoeconomic comparison of various management strategies // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2003. – T. 4. – №. 9. – C. 1593-1603.
87. Ofman J. et al. The cost-effectiveness of competing strategies for the prevention of recurrent peptic ulcer hemorrhage // *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. – 2002. – T. 97. – №. 8. – C. 1941-1950.
88. Colin R. et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer // *Gastroenterologie clinique et biologique*. – 2000. – T. 24. – №. 1. – C. 31-35.
89. El-Zimaity H. M. T. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2000. – T. 29. – №. 4. – C. 863-869.
90. García-Altés A. et al. Management of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2000. – T. 14. – №. 12. – C. 1631-1638.
91. 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. – T. 160. – №. 5. – C. 1831-1841.
92. Flores-Treviño S. et al. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2018. – T. 12. – №. 8. – C. 819-827.
93. Bosques-Padilla F. J. et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori* // *Revista de Gastroenterología de México*. – 2018. – T. 83. – №. 3. – C. 325-341.
94. Gisbert J. P. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2020. – T. 13. – C. 1756.

95. Trastoy R. et al. Mechanisms of bacterial tolerance and persistence in the gastrointestinal and respiratory environments //Clinical microbiology reviews. – 2018. – T. 31. – №. 4. – C. 10-11.
96. Brauner A. et al. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment //Nature Reviews Microbiology. – 2016. – T. 14. – №. 5. – C. 320-330.
97. Levin-Reisman I. et al. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance //Science. – 2017. – T. 355. – №. 6327. – C. 826-830.
98. Harms A., Maisonneuve E., Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure //Science. – 2016. – T. 354. – №. 6318. – C. aaf4268.
99. McDermott W. Microbial persistence //Harvey lectures. – 1969. – T. 63. – C. 1-31.
100. Wood T. K., Knabel S. J., Kwan B. W. Bacterial persister cell formation and dormancy //Applied and environmental microbiology. – 2013. – T. 79. – №. 23. – C. 7116-7121.
101. Salama N. R., Hartung M. L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori* //Nature Reviews Microbiology. – 2013. – T. 11. – №. 6. – C. 385-399.
102. Sarem M., Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* en la infección y la recrudescencia //Gastroenterología y hepatología. – 2016. – T. 39. – №. 1. – C. 28-35.
103. Yonezawa H., Osaki T., Kamiya S. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its involvement for antibiotic resistance //BioMed research international. – 2015. – T. 2015. – №. 1. – C. 914791.
104. Kadkhodaei S., Siavoshi F., Akbari Noghabi K. Mucoid and coccoid *Helicobacter pylori* with fast growth and antibiotic resistance //Helicobacter. – 2020. – T. 25. – №. 2. – C. e12678.

105. Kang S. et al. Role of antimicrobial susceptibility testing before first-line treatment containing clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in the clinical setting //Antibiotics. – 2021. – T. 10. – №. 2. – C. 214.
106. Patel S. K. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? //World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20. – №. 36. – C. 12847.
107. Karkhah A. et al. *Helicobacter pylori* evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases //Microbiological research. – 2019. – T. 218. – C. 49-57.
108. Lina T. T. et al. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori* //World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20. – №. 36. – C. 12753.
109. Mejías-Luque R., Gerhard M. Immune evasion strategies and persistence of *Helicobacter pylori* //Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by *Helicobacter pylori*. – 2017. – C. 53-71.
110. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways //Seminars in immunology. – Academic Press, 2004. – T. 16. – №. 1. – C. 3-9.
111. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways //Frontiers in immunology. – 2014. – T. 5. – C. 461.
112. Arevalo Galvis A., Trespalacios Rangel A. A., Otero Regino W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy //Helicobacter. – 2019. – T. 24. – №. 3. – C. e12574.
113. Ierardi E. et al. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness //World journal of gastroenterology. – 2019. – T. 25. – №. 34. – C. 5097.
114. Tan B. et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing-guided salvage therapy in the USA: a real life experience //Digestive Diseases and Sciences. – 2018. – T. 63. – C. 437-445.
115. Guevara B., Cogdill A. G. *Helicobacter pylori*: a review of current diagnostic and management strategies //Digestive diseases and sciences. – 2020. – T. 65. – №. 7. – C. 1917-1931.

116. Lee M. et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy //Archives of internal medicine. – 1999. – T. 159. – №. 19. – C. 2312-2316.

117. Graham D. Y. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy //Gastroenterology. – 1992. – T. 102. – №. 2. – C. 493-496.

118. Wang T. et al. Twice daily short-message-based re-education could improve *Helicobacter pylori* eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study //Helicobacter. – 2019. – T. 24. – №. 3. – C. e12569.

119. Roszczenko-Jasińska P., Wojtyś M. I., Jagusztyn-Krynicka E. K. *Helicobacter pylori* treatment in the post-antibiotics era—searching for new drug targets //Applied Microbiology and Biotechnology. – 2020. – T. 104. – №. 23. – C. 9891-9905.

120. Arslan N., Yılmaz Ö., Demiray-Gürbüz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection //World journal of gastroenterology. – 2017. – T. 23. – №. 16. – C. 2854.

121. Zanotti G., Cendron L. Structural aspects of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance //Helicobacter pylori in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 11. – 2019. – C. 227-241.

122. Liou J. M. et al. Toward population specific and personalized treatment of *Helicobacter pylori* infection //Journal of biomedical science. – 2018. – T. 25. – C. 1-11.

123. Kamiya S., Backert S. (ed.). *Helicobacter pylori* in human diseases. – Berlin/Heidelberg, Germany : Springer, 2019. – T. 1149.124. Gerrits M. M. et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications //The Lancet infectious diseases. – 2006. – T. 6, №. 11. – C. 699-709.

125. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 1997. – T. 11, №. S1. – C. 43-53.

126. Thung I. et al. the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2016. – Т. 43, №. 4. – С. 514-533.

127. Matsumoto H., Shiotani A., Graham D. Y. Current and future treatment of *Helicobacter pylori* infections // *Helicobacter pylori in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 11*. – 2019. – С. 211-225.

128. Alarcón T., Domingo D., López-Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori* // *International journal of antimicrobial agents*. – 1999. – Т. 12, №. 1. – С. 19-26.

129. Hu Y. et al. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem // *Helicobacter*. – 2016. – Т. 21, №. 5. – С. 349-363.

130. De Francesco V. et al. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal // *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. – 2011. – Т. 2, №. 3. – С. 35.

131. Glocker E. et al. Real-time PCR screening for 16S rRNA mutations associated with resistance to tetracycline in *Helicobacter pylori* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2005. – Т. 4, №. 8. – С. 3166-3170.

132. Boyanova L. et al. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions // *Expert review of clinical pharmacology*. – 2019. – Т. 12. – №. 9. – С. 909-915.

133. Thyagarajan SP, Ray P, Das BK, Ayyagari A, Rajasambandam P, Ramathilagam B, et al. Geographical difference in antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* clinical isolates from Indian patients: Multicentric study // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2003. – V. 18. – P1373-1378.

134. Минушкин О.Н., Володин Д.В., Зверцов И.В., Иванова О.И., Бурдина Е.Г. Возраст и эрадикационное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. // *Терапевтический архив*.- 2007. - №2 (Т.79). - С.22-26.

135.159 Campo S.M.A. Zullo A. Hassan C., Morrini S. Antibiotic treatment strategies for Helicobacter pylori infection // Recent Patents Anti-infect. Drug.Dis. – 2007.-Vol.2.- P.11-17.

136. Клинический протокол диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «29» июня 2017 года. Протокол №24.

137. Клинический протокол диагностики и лечения хронических гастритов. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «29» июня 2017 года. Протокол №24.

138. Mu T. et al. Helicobacter pylori intragastric colonization and migration: Endoscopic manifestations and potential mechanisms //World Journal of Gastroenterology. – 2023. – Т. 29. – №. 30. – С. 4616.

139. Ito M., Haruma K., Kamada T.et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002.- Vol. 16.- P. 1449-1456.

140. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова А. и др. Пилорический геликобактериоз: диагностика, лечение // Лечащий врач. - 2002. - № 6. – С. 3-8.

141. Наумова Л.А., Пальцев А.И., Беляева Л.Ю. Клинико-морфологические варианты атрофического поражения слизистой оболочки желудка. // Терапевтический архив, - 2009, - №2 (Т.81), - С.80-82.

142. Чернин В.В. Хронический гастрит // «Триада». – 2006. С. – 303.

143. Ito M., Haruma K., Kamada T.et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002.- Vol. 16.- P. 1449-1456.

144. V. P. O'Brien, L. K. Jackson, J. P. Frick, A. E. Rodriguez Martinez, D. S. Jones, C. D. Johnston, N. R. Salama, *Helicobacter pylori* Chronic Infection Selects for Effective Colonizers of Metaplastic Glands, *mBio*, Volume 14, Issue 1, 2023, ISSN 2150-7511, <https://doi.org/10.1128/mbio.03116-22> .
145. Козлов А. В., Новиковой В. П. Методы диагностики хеликобактериоза // СПб.: "Диалектика". - 2008. - С. 34- 48.
146. Ткаченко Е.И., Еремина Е.Ю. Некоторые комментарии к современному состоянию проблемы язвенной болезни // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2002. - № 1. -С. 2–5.
147. Yue Tong, Ruoyu Dang, Yongmei Yin, Changjun Men, Rimo Xi, A whole genome sequencing-based assay to investigate antibiotic susceptibility and strain lineage of *Helicobacter pylori* // *Microbial Pathogenesis*. - Volume 197, 2024, 107069, ISSN 0882-4010, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107069> .
148. Nimish Vakil, Francis Megraud, Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology*. - Volume 133, Issue 3, 2007. - Pages 985-1001. ISSN 0016-5085, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.07.008> .
149. Кудрявцева Л.В. Механизмы развития приобретенной антибиотикорезистентности *H. pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. - № 2. - С.39-41.
150. Jia-Ai Yeh, Huei-Kai Huang, Ai-Li Chou, Hwai-Jeng Lin, Chun-Lung Feng, Chia-Jung Kuo, Chih-Ho Lai, *Helicobacter pylori* eradication with high-dose proton pump inhibitor-amoxicillin dual therapy: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - Volume 63, Issue 6, 2024. 107159, ISSN 0924-8579, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107159>
151. Mohammad Tanashat, Mohamed Abuelazm, Mohamed Abouzid, Yazan A. Al-Ajlouni, Alaa Ramadan, Sumaya Alsalah, Abdulrahman Sharaf, Dina Ayman, Hesham Elharti, Sara Zhana, Obieda Altobaishat, Basel Abdelazeem, Fouad Jaber, Efficacy of probiotics regimens for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized

controlled trials // Clinical Nutrition ESPEN. - Volume 65, 2025. - Pages 424-444. ISSN 2405-4577, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.11.016> .

152. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотикоассоциированная диарея // Гастроэнтерология (Приложение к журналу Consilium Medicum), 2007. - №1. - С. 45–49.

153. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки - М.: «МЕДпресс-информ». – 2008. – С.196.

154. Kiarash Ghazvini, Masoud Keikha, The impact of Helicobacter pylori eradication on gastric mucosa histology from the meta-analyses perspective // Correspondence, International Journal of Surgery. - Volume 104. – 2022. – 106785. ISSN 1743-9191, <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.106785> .

155. O. Pieramico, M.V. Zanetti. Treatment of clarithromycin resistance of H.pylori: a comparison between triple and quadruple therapies // Digestive and Liver Disease. - Volume 33. - Supplement 1. – 2001. - Page A86. ISSN 1590-8658, [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80497-7](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80497-7) .

156. Minoru Kawaguchi, Toshihiko Saito, Yoshinori Nishizato, Masako Ishigaki, Masanori Sasatsu. Study of acquired resistance to clarithromycin of H.pylori by new triple therapy // Gastroenterology. - Volume 118. - Issue 4. - Part 2.- 2000. - Page A1254. ISSN 0016-5085, [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)80861-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)80861-6) .

157. Yongkang Lai, Tinglin Zhang, Xiaojing Yin, Chunping Zhu, Yiqi Du, Zhaoshen Li, Jie Gao. An antibiotic-free platform for eliminating persistent Helicobacter pylori infection without disrupting gut microbiota // Acta Pharmaceutica Sinica B. - Volume 14. - Issue 7. – 2024. - Pages 3184-3204. ISSN 2211-3835, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.03.014> .

158. Черногорова М.В., Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: лечение и наблюдение в поликлинике. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. - прил. 15 (5). - Публ. 153. - С. 43.

159. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. - Т8, №3.-С. 71-73.

160. Jaime Fustamante, Eduardo Monge, Claudia Soto, Julio Narroquin, Lucero Torres. *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease and cirrhosis of the liver // Annals of Hepatology. - Volume 28.- Supplement 1. – 2023. - 100953, ISSN 1665-2681, <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.100953> .

161. in-Ming Wu, Meng-Kun Tsai, Rey-Heng Hu, Kin-Jen Chang, Po-Huang Lee, Yu-Wen Tien. Reflux Esophagitis and Marginal Ulcer After Pancreaticoduodenectomy // Journal of Gastrointestinal Surgery. - Volume 15, Issue 5. – 2011. - Pages 824-828. ISSN 1091-255X, <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1463-4> .