



Перспективы индивидуализированной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Pro et contra

В.И. Симаненков^{✉1}, С.А. Алексеенко²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Аннотация

Статья посвящена дискуссионным аспектам эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Рассмотрены канцеропреventивные эффекты эрадикации. Описана отрицательная коморбидность между хеликобактерной инфекцией и такими патологиями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника и бронхиальная астма. Дана оценка перспектив применения популяционной, индивидуализированной и персонифицированной стратегий *H. pylori*-эрадикационной терапии. Предложены рекомендации по реализации индивидуализированной стратегии эрадикации *H. pylori* в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, канцеропреvention, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, бронхиальная астма, персонифицированная эрадикация

Для цитирования: Симаненков В.И., Алексеенко С.А. Перспективы индивидуализированной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Pro et contra. Терапевтический архив. 2022;94(8):935–939. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201787

EDITORIAL ARTICLE

Prospects for personalized *Helicobacter pylori* eradication therapy. Pro et contra

Vladimir I. Simanenkov^{✉1}, Sergei A. Alekseenko²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

The article is devoted to debatable aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy. The eradication cancer-preventive effects are considered. A negative comorbidity between *H. pylori* infection and such diseases as gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease and bronchial asthma has been described. The perspectives of populational, individualized and personalized strategies for *H. pylori* eradication therapy assessment are given. Recommendations for individualized *H. pylori* eradication strategy implementation in practical healthcare are proposed.

Keywords: *Helicobacter pylori*, cancer prevention, gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease, bronchial asthma, personalized eradication

For citation: Simanenkov VI, Alekseenko SA. Prospects for personalized *Helicobacter pylori* eradication therapy. Pro et contra. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):935–939. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201787

В 1983 г. в журнале *Lancet* была опубликована статья австралийских исследователей R. Warren и В. Marshall, посвященная неидентифицированным микроорганизмам в слизистой оболочке желудка, позднее обозначенным как *Helicobacter pylori* [1]. В 2005 г. за работы, посвященные хеликобактерной инфекции, этим исследователям присудили Нобелевскую премию. Таким образом, с определенной долей условности можно констатировать, что хеликобактерной эре в следующем, 2023, году исполнится 40 лет. В преддверии этой даты представляется целесообразным обсудить некоторые дискуссионные аспекты проведения эрадикационной терапии *H. pylori*.

Хеликобактерной инфекцией заражено примерно 50% населения мира (>4 млрд человек). Множественные желудочно-кишечные и экстрагастроинтестинальные заболевания, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, представляют серьезную угрозу для здоровья человека и общества

в целом. В то же время следует признать, что диагностика и лечение, направленное на эрадикацию *H. pylori*, является тяжелым бременем для экономики и здравоохранения даже в странах с высоким уровнем экономического развития. За прошедшие после выхода статьи R. Warren и В. Marshall десятилетия выполнен огромный объем исследований, посвященных тактике эрадикационной терапии *H. pylori*. Только за последние годы приняты Киотский консенсус, V (а скоро будет опубликован и VI) Маастрихтский консенсус, вышли в свет многочисленные региональные и национальные клинические рекомендации [2–4]. Можно констатировать, что все эти консенсусы и клинические рекомендации базировались на популяционном подходе к эрадикации *H. pylori*, в соответствии с которым эрадикацию необходимо предложить всем инфицированным лицам. Конечной целью данной стратегии является полная ликвидация хеликобактерной инфекции.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Симаненков Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».
E-mail: visimanenkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1956-0070

Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
ORCID: 0000-0003-1724-9980

✉Vladimir I. Simanenkov. E-mail: visimanenkov@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1956-0070

Sergei A. Alekseenko. ORCID: 0000-0003-1724-9980

Формирование популяционной концепции эрадикации прежде всего связано с установленными канцерогенными свойствами *H. pylori*. Показано, что наличие *H. pylori* повышает относительный риск рака желудка в 5,9 раза. Эрадикация *H. pylori* обладает канцеропревентивными эффектами [5]. Полностью признавая значимость для здравоохранения популяционного подхода к эрадикации *H. pylori*, тем не менее следует остановиться на ряде фактов, не полностью укладывающихся в эту концепцию.

1. Глобальный патоморфоз хеликобактерной инфекции, происходящий в последнее десятилетие, с выраженным снижением инфицированности в большинстве развитых стран, в том числе и в России [6].
2. Остается дискуссионной роль *H. pylori* в генезе заболеваний человека. В знаковой работе академика РАН И.В. Маева и соавт. обсуждается вопрос, является ли *H. pylori* комменсалом, симбионтом или патогеном [7].
3. Фармакоэкономические аспекты популяционной эрадикации. Учитывая, что в настоящее время *H. pylori* в мире инфицировано примерно 4,4 млрд человек, ресурсы большинства стран не позволяют централизованно финансировать государственные лечебно-диагностические программы популяционной эрадикации. Не принята такая программа и Российской Федерации [8].
4. Устойчивость *H. pylori* к антибиотикам достигла угрожающего уровня во всем мире, что побуждает срочно искать более эффективные методы лечения. Недавний систематический обзор и метаанализ 178 исследований продемонстрировали растущий уровень первичной и вторичной устойчивости возбудителя ко многим антибиотикам. В первую очередь речь идет о резистентности к кларитромицину [9].
5. Достаточно высокая частота «неуспешной» эрадикации *H. pylori*. Во многих случаях (и это полностью относится и к нашей стране) контроль успешности эрадикации или вообще не проводится, или осуществляется некорректными методами [10].
6. Потенциальное негативное влияние антибиотикотерапии, применяемой в схемах эрадикации, на микробиоту всего желудочно-кишечного тракта [11].
7. Популяционный подход не позволяет надежно прогнозировать индивидуальное течение ряда заболеваний после успешной эрадикации *H. pylori*. В качестве примера можно привести *H. pylori*-ассоциированную диспепсию [12]. Величина NNT (number needed to treat) эрадикации для этого состояния составляет 12–15. При этом пока невозможно заранее прогнозировать, у кого из этих 15 пациентов эрадикация *H. pylori* приведет к редукции диспептической симптоматики.
8. Установлены факты негативного влияния успешной эрадикации *H. pylori* на течение ряда экстрагастральных заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и пищевод Барретта, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунные заболевания и аллергическая бронхиальная астма (БА) [13, 14].

В свете указанных фактов представляется актуальным рассмотрение вопроса о возможной коррекции парадигмы эрадикационной *H. pylori*-терапии. Иными словами, имеется ли необходимость дополнения концепции популяционной эрадикации стратегией индивидуализированной, а в будущем – и персонализированной эрадикации *H. pylori*? Нужно отметить, что данный вопрос находится в фокусе внимания исследователей уже на протяжении ряда лет. Об

этом свидетельствует тот факт, что еще в 1997 г. один из основоположников хеликобактерной концепции В. Marshall опубликовал статью под названием «Будущее *H. pylori*-эрадикационной терапии: индивидуальная перспектива» [15].

Необходимость индивидуализированного подхода к эрадикации *H. pylori* подчеркивается и в исследованиях последних лет. Так, в глобальной работе 2020 г. проанализировано 3036 статей из 7 баз данных. Повторно изучено 54 метаанализа. В итоге авторами сделан вывод, что для человека с положительным результатом теста на хеликобактер следует определить, является ли эта инфекция фактором риска или же защитным фактором, прежде чем он/она получит эрадикационную терапию [16].

Основой для реализации концепции популяционной эрадикации *H. pylori* являются представления о наличии *H. pylori*-ассоциированных страданий, позитивно ассоциированных с наличием этой инфекции. К ним обычно относят хронический гастрит, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка, MALT-лимфому, железодефицитную и В₁₂-дефицитную анемию и первичную иммунную тромбоцитопению. Установлено, что именно онкогенность индивидуального штамма *H. pylori* является важнейшим фактором, определяющим прогноз. Исследования последних лет подтвердили канцеропревентивные эффекты эрадикации *H. pylori*, в том числе и при наличии предраковых изменений в слизистой оболочке желудка [17].

Однако в последние годы накапливаются данные и о возможности отрицательной ассоциации между наличием *H. pylori* и рядом заболеваний как желудочно-кишечного тракта, так и других висцеральных систем. Мало того, в ряде случаев успешная эрадикация *H. pylori* приводит к ухудшению их течения [18]. Наиболее часто в данном аспекте рассматривают ГЭРБ, целиакию, такие ВЗК, как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), аутоиммунные заболевания и атопическую БА. Рамки данной статьи не позволяют детально рассмотреть все эти нозологии, поэтому нами освещены лишь материалы, посвященные ГЭРБ, пищеводу Барретта, ВЗК и БА.

За последнее время опубликован ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, посвященных взаимосвязям *H. pylori* и ГЭРБ. В этих работах показано, что существует положительная связь между эрадикацией *H. pylori* и развитием рефлюкс-эзофагита. Иначе говоря, эрадикация инфекции *H. pylori* может рассматриваться в качестве фактора риска возникновения ГЭРБ [19]. При метаанализе 19 РКИ установлено, что распространенность ГЭРБ оказалась значительно выше у пациентов с эрадикацией *H. pylori* по сравнению с пациентами без нее (отношение рисков – ОР 1,54). Эти данные подтвердил и другой метаанализ, в который включили 20 РКИ с 6575 случаями. Частота диагностики рефлюкс-эзофагита после эрадикационной терапии *H. pylori* оказалась выше, чем в контрольной группе (ОР 1,62). Авторы приведенных работ делают вывод, что после успешной эрадикации *H. pylori* риск развития ГЭРБ возрастает примерно в 1,5 раза [20]. Причины, по которым эрадикация *H. pylori* может приводить к усилению интенсивности симптомов ГЭРБ или развитию эрозивной ГЭРБ, не до конца ясны. Отмечается, что после эрадикации инфекции *H. pylori* могут сохраняться гипергастринемия и синдром рикошетной гиперсекреции, возникающий после прекращения кислото-супрессивной терапии ингибиторами протонной помпы. Отмечается также, что после эрадикации *H. pylori* имеет место феномен снижения давления в нижнепищеводном сфинктере [21]. Как показано в метаанализе, опубликован-

ном в 2021 г., наличие инфекции *H. pylori* связано со снижением риска развития такого предракового страдания, как пищевод Барретта (ОР 0,68) [22]. Представленные данные позволяют утверждать, что наличие хеликобактерной инфекции снижает риск развития ГЭРБ и пищевода Барретта, а эрадикация *H. pylori* ухудшает течение этих состояний.

ВЗК – термин, объединяющий такие заболевания, как ЯК и БК [23]. Связь между инфекцией *H. pylori* и ВЗК активно изучалась в последние годы. В качестве иллюстрации можно привести результаты 2 метаанализов, опубликованных в 2021 г. Авторами установлено, что и ЯК, и БК отрицательно коррелировали с распространенностью *H. pylori* ($p < 0,001$). По сравнению с контролем шансы на наличие хеликобактерной инфекции составляли 0,36 для ЯК и 0,34 – для БК. Кроме того, пациенты с ВЗК имели в 1,41 раза большую вероятность рецидива после эрадикации *H. pylori* [24]. Сходные данные приводятся и во втором крупном метаанализе, объединившем 13 549 пациентов с ВЗК. Колонизации *H. pylori* у пациентов с ВЗК составила 22,74% и 36,30% – в контрольной группе. Между колонизацией *H. pylori* и ВЗК наблюдалась статистически значимая отрицательная связь (ОР 0,45). По мнению авторов, результаты метаанализа подтверждают теорию о том, что *H. pylori* играет протекторную роль по отношению к ВЗК [25]. Среди возможных механизмов взаимодействия *H. pylori* и ВЗК рассматривается влияние микроорганизма на интестинальную микробиоту и ее нарушение в процессе проведения эрадикационной терапии. Кроме того, *H. pylori* активирует энтеральную иммунную систему [26]. Защитное действие инфекции *H. pylori* при ВЗК может быть связано с подавлением регуляции провоспалительного иммунного ответа [27]. Этот вид защиты опосредован экспрессией компонентов, специфичных для *H. pylori*, в частности фактора вирулентности CagA. Эрадикация *H. pylori* может способствовать развитию ВЗК за счет увеличения Th1-активности провоспалительных цитокинов [28, 29].

Проблеме взаимосвязей между инфекцией *H. pylori* и БА посвящен ряд исследований и метаанализов, также выполненных за последние годы. Так, в метаанализ 2017 г. включено 24 исследования, объединивших 1247 пациентов с БА и наличием *H. pylori* и 2410 больных с БА без *H. pylori*. Установлено, что эрадикация *H. pylori* увеличивает вероятность развития астмы [30]. При изучении роли *H. pylori* в развитии БА у детей показано, что наличие данной инфекции в возрасте 12 лет существенно снижает вероятность развития БА. Предполагается, что *H. pylori* подавляет активность аллергической астмы через регуляцию соотношения хелперных Т-клеток 1 и 2 (Th1/Th2). Эти изменения в энтеральной иммунной системе могут влиять на иммунную систему легких через ось кишечник–легкие [31].

Как уже отмечалось, позитивной (синтропической) коморбидности инфекции *H. pylori* посвящено большое число научных работ. При синтропиях, или закономерно частых сочетаниях определенных болезней, во многих случаях удается определить общность этиопатогенетических механизмов [32]. Гораздо меньше внимание до последних лет уделяли дистропической (отрицательной) коморбидности хеликобактерной инфекции. Понятие дистропии (взаимного отталкивания) заключается в снижении вероятности или невозможности сочетания болезней. Патогенетические механизмы дистропических процессов изучены крайне недостаточно [33]. В первую очередь это относится к генетическим аспектам дистропий [34].

Можно констатировать, что все национальные и международные клинические рекомендации последнего десятилетия

по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* базируются на популяционной концепции эрадикации, вытекающей из парадигмы факторов риска. Ей соответствует основополагающая рекомендация: всем инфицированным лицам должна быть предложена эрадикация *H. pylori*. В XX в. концепция модифицируемых популяционных факторов риска являлась одним из важнейших принципов, лежащих в основе представлений о возможностях и направлениях профилактической медицины. Однако при всех достоинствах концепции факторов риска у нее, как неоднократно подчеркивал академик Р.Г. Оганов, имеется один существенный недостаток: она не является инструментом для осуществления индивидуального прогноза и терапии [32].

Указанная проблема привела к формированию в XXI в. концепций индивидуализированной и персонифицированной медицины [35]. Следует сразу подчеркнуть, что они не противопоставляются популяционной концепции факторов риска, но дополняют ее. Важной вехой в развитии персонифицированной медицины в нашей стране стал Приказ Минздрава России от 24 апреля 2018 г. №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». В нем отмечено, что концепция включает персонализированное применение лекарственных препаратов, основанное на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров. Представляется, что именно проблема отсутствия на данный момент надежных и, главное, доступных для практического здравоохранения биомаркеров для прогнозирования и выработки персонифицированных режимов эрадикации *H. pylori* препятствует реализации в рутинной практике концепции персонифицированной медицины [36, 37].

Иная ситуация складывается с индивидуализированной эрадикацией *H. pylori* [38, 39]. В настоящее время ее реализация базируется на анализе патогенности и антибиотикорезистентности *H. pylori* у конкретного пациента, а также на оценке его наследственной отягощенности по раку желудка и наличию морфологических «предраковых» характеристик, изучении индивидуальных особенностей печеночного метаболизма препаратов, входящих в схему эрадикационной терапии, системой цитохрома P450, индивидуальной син- и дистропической мультиморбидности [40]. Многие из перечисленных характеристик уже сейчас используют в клинической практике. Это позволяет утверждать, что популяционная стратегия эрадикации *H. pylori* в ближайшие годы может быть дополнена стратегией индивидуализированной эрадикации, базирующейся на анализе наличия и выраженности син- и дистропических индивидуальных факторов риска [41]. Одним из вариантов ее будущей реализации в практическом здравоохранении может стать предлагаемая нами тактика «11 шагов к индивидуализированной *H. pylori*-эрадикационной терапии»:

- 1) установление индивидуальной син- или дистропической коморбидности инфекции *H. pylori*;
- 2) оценка интенсивности заражения и вирулентности индивидуального штамма *H. pylori* [42];
- 3) принятие решения о проведении или непроведении эрадикационной *H. pylori*-терапии у конкретного пациента;
- 4) анамнестические данные о приеме пациентом макролидов в течение последних 6 мес [43];
- 5) антибиотикорезистентность индивидуального штамма *H. pylori* [44];
- 6) отнесение пациента к «ультрабыстрым» и «быстрым» метаболизаторам ингибиторов протонной помпы;

- 7) выбор одной из схем в соответствии с национальными и региональными клиническими рекомендациями и проведение эрадикационной терапии *H. pylori*;
- 8) обеспечение и контроль полной приверженности пациента лечению;
- 9) обязательная оценка успешности эрадикационной терапии корректными методами и в оптимальные сроки;
- 10) оценка влияния проведенной эрадикационной терапии на гастроинтестинальную микробиоту и, при необходимости, восстановление зубиоза;
- 11) оценка течения сочетанных заболеваний после эрадикации *H. pylori*. Коррекция терапии.

Уважаемые коллеги! Наша статья, несомненно, носит дискуссионный характер. Высказанные в ней соображения и предложения не противопоставляют популяционную и индивидуализированную концепции *H. pylori*-эрадикационной терапии. Тем не менее могут возникнуть опасения, что реализация новой парадигмы в определенной степени приведет к снижению активности практических врачей в отношении осуществления эрадикации *H. pylori*. Возможно, эти опасения и имеют под собой некоторые основания, но, по нашему мнению, без критического и непредвзятого анализа накопленных к настоящему времени аргументов pro et contra популяционной, индивидуализированной и персонифицированной эрадикации *H. pylori* дальнейший

прогресс в этой области клинической медицины будет затруднен.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ОР – отношение рисков
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
5. Park JY, Herrero R. Recent progress in gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101733. DOI:10.1016/j.bpg.2021.101733
6. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YuV, et al. European registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000567
7. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. Helicobacter pylori: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021;27(7):545-60. DOI:10.3748/wjg.v27.i7.545
8. Lansdorp-Vogelaar I, Meester RGS, Laszkowska M, et al. Cost-effectiveness of prevention and early detection of gastric cancer in Western countries. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101735. DOI:10.1016/j.bpg.2021.101735
9. Georgopoulos S, Papastergiou V. An update on current and advancing pharmacotherapy options for the treatment of H. pylori infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(6):729-41. DOI:10.1080/14656566.2020.1845649
10. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30753-3
11. Moghadam MT, Chegini Z, Norouzi A, et al. Three-Decade Failure to the Eradication of Refractory Helicobacter pylori Infection and Recent Efforts to Eradicate the Infection. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(7):945-59. DOI:10.2174/1389201021666200807110849
12. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Functional Dyspepsia Research Group and Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29-50. DOI:10.5056/jnm19209
13. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, et al. Extra-Gastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med*. 2020;9(12):3887. DOI:10.3390/jcm9123887
14. Zuo ZT, Ma Y, Sun Y, et al. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):53-64. DOI:10.1159/000508330
15. Marshall B. The future of Helicobacter pylori eradication: a personal perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(Suppl. 1):109-15. DOI:10.1046/j.1365-2036.11.s1.14.x

16. Li L, Tan J, Liu L, et al. Association between H. pylori infection and health Outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031951. DOI:10.1136/bmjopen-2019-031951
17. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467-78. DOI:10.1097/MCG.0000000000000854
18. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer P, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559-87. DOI:10.14309/ajg.0000000000001680
19. Mou WL, Feng MY, Hu LH. Eradication of Helicobacter Pylori Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(12):853-9. DOI:10.5152/tjg.2020.19699
20. Zhao Y, Li Y, Hu J, et al. The Effect of Helicobacter pylori Eradication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Dig Dis*. 2020;38(4):261-8. DOI:10.1159/000504086
21. Wang XT, Zhang M, Chen CY, et al. Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(9):710-6 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.1426.2016.09.011
22. Du YL, Duan RQ, Duan LP. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):459. DOI:10.1186/s12876-021-02036-5
23. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
24. Zhong Y, Zhang Z, Lin Y, et al. The Relationship Between Helicobacter pylori and Inflammatory Bowel Disease. *Arch Iran Med*. 2021;24(4):317-25. DOI:10.34172/aim.2021.44
25. Shirzad-Aski H, Sima B, Kienesberger S, et al. Association Between Helicobacter pylori Colonization and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(5):380-92. DOI:10.1097/MCG.0000000000001415
26. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, et al. Helicobacter Pylori and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. *Front Immunol*. 2022;13:833424. DOI:10.3389/fimmu.2022.833424
27. Yu Y, Zhu S, Li P, et al. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract. *Cell Death Dis*. 2018;9(10):961. DOI:10.1038/s41419-018-0982-2
28. Murad HA. Does Helicobacter pylori eradication therapy trigger or protect against Crohn's disease? *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(3):349-54.
29. Lin KD, Chiu GF, Waljee AK, et al. Effects of Anti-Helicobacter pylori Therapy on Incidence of Autoimmune Diseases, Including Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10):1991-9. DOI:10.1016/j.cgh.2018.12.014
30. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, et al. Accumulated evidence on Helicobacter pylori infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):137-45.e2. DOI:10.1016/j.anai.2017.05.021
31. Zuo ZT, Ma Y, Sun Y, et al. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):53-64. DOI:10.1159/000508330
32. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
33. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):609-24 [Shirinsky VS, Shirinsky IV. Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):609-24 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-PAO-2042
34. Shah SC, Tepler A, Chung CP, et al. Host Genetic Determinants Associated With Helicobacter pylori Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1443-59. DOI:10.1053/j.gastro.2021.07.043
35. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(6):807-16. DOI:10.1038/sj.cpt.6100204
36. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(12):4-12 [Dedov II, Tyul'pakov AI, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(12):4-12 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v67i12.474
37. Boffetta P, Collatuzzo G. Application of P4 (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory) Approach to Occupational Medicine. *Med Lav*. 2022;113(1):e2022009. DOI:10.23749/mdl.v113i1.12622
38. Zhang YF, Shi J, Yu HP, et al. Factors predicting survival in patients with proximal gastric carcinoma involving the esophagus. *World J Gastroenterol*. 2012;18(27):3602-9. DOI:10.3748/wjg.v18.i27.3602
39. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2021;15(1):3-12. DOI:10.5009/gnl19257
40. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637-50. DOI:10.1517/14728222.2015.1073261
41. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5578-89. DOI:10.3748/wjg.v25.i37.5578
42. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and future treatment of Helicobacter pylori infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:211-25. DOI:10.1007/5584_2019_367
43. Park JY, Forman D, Waskito LA, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)*. 2018;10(4):163. DOI:10.3390/toxins10040163
44. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6400-11. DOI:10.3748/wjg.v20.i21.6400

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.05.2022



OMNIDOCTOR.RU