УДК 612.326.3+616.334/.342-002.44-036-07-08+616.9+001.89+614.258.1+316.35-061

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

© *Александр Николаевич Суворов[1], Наталья Владимировна Барышникова[1, 2]*

[1] Институт экспериментальной медицины. 190000, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 12.03.2021 ***Одобрена: 24.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* созданы на основе новейших данных об этиологии, патогенезе и клинической картине *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний с учетом опыта международных и российских терапевтических школ. Практические рекомендации предназначены для врачей, работающих в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России, а также с использованием материалов V Маастрихтского соглашения «Management of Helicobacter pylori infection», утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*; диагностика; лечение; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS TO DIAGNOSE AND TREAT *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

© *Alexander N. Suvorov[1], Natalia V. Baryshnikova[1, 2]*

[1] Institute of Experimental Medicine. 190000, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12A

[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Dentistry. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 12.03.2021 ***Revised: 24.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection are based on the latest data on the etiology, pathogenesis and clinical picture of *Helicobacter pylori*-associated diseases, taking into the experience of international and Russian therapeutic schools. Practical recommendations are developed for doctors working in outpatient and inpatient health care. These practical recommendations are developed on the basis of the Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, as well as using the materials of the V Maastricht Consensus "Management of Helicobacter pylori infection" and approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; diagnosis; treatment; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, — группа заболеваний, развивающихся при попадании в организм человека бактерии *Helicobacter pylori* и ее персистенции в слизистой оболочке желудка.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Распространенность инфекции в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе прогрессивно снижается, что связано с внедрением эрадикационной терапии в рутинную клиническую практику (рис. 1, 2).

ЭТИОЛОГИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

H. pylori — это бактерия, обладающая определенными характеристиками: морфологическими, физиологическими, экологическими, синтетическими [6].

Морфологические свойства. *H. pylori* — это подвижная, спирально или S-образно закрученная, грамотрицательная, жгутиковая (4–6 жгутиков) бактерия, длиной 2,5–3,5 мкм, с закругленными концами, диаметром 0,5–1,0 мкм. Благодаря жгутикам бактерия обладает способностью чрезвычайно быстро двигаться даже в густой слизи или агаре. Кроме того, жгутики способствуют агрегации *H. pylori* для последующей колонизации микроорганизма на эпителии слизистой оболочки желудка [7]. Клеточная стенка микроорганизма гладкая, снаружи от мембраны клеточной стенки определяется гликокаликс (капсулоподобная оболочка) толщиной около 40 нм с радиальной цикличностью около 14 нм, в его состав входят углеводсодержащие полимеры, необходимые для адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка [17, 21]. Прочнее всего микроорганизм связывается с сульфатированным алколацил-глицеролипидом эпителиальных клеток антрального отдела слизистой оболочки желудка, который считается специфическим рецептором для *H. pylori* [7]. Это объясняет сродство бактерии к антральному (пилорическому) отделу желудка [12].

В неблагоприятных условиях, а также в «зрелых» или старых культурах *H. pylori* обладает способностью превращаться из спиралевидной (вегетативной, бациллярной) формы в круглую или шарообразную (кокковую) форму [24, 27]. Это способствует выживанию бактерии и может рассматриваться как важный фактор в эпидемиологии хеликобактериоза [15]. Кокковые формы *H. pylori* практически не поддаются культивированию на искусственных питательных средах, не имеют характерных признаков при световой микроскопии, теряют способность к размножению в искусственных питательных средах, продуцируют уреазу в малых количествах или не продуцируют вовсе [25]. У кокковых форм бактерии существенно снижается обмен веществ, однако они сохраняют жизнеспособность [11, 22]. Это создает благоприятные условия для сохранения микроорганизмов в кишечнике и во внешней среде. При последующем попадании в желудок фекально-оральным путем кокковые формы *H. pylori* снова трансформируются в спиралевидные формы, способные колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать гастриты [7]. Кокковые формы бактерий также обладают способностью к адгезии к клеткам эпителия желудка *in vitro*. Кокковые клетки отличаются некоторыми деталями строения клеточной стенки (преобладанием N-ацетил-D-глюкозаминил-β (1,4)-N-ацетилмурамил-L-Ала-D-Глюмотива в пептидогликане клеточной стенки (GM-дипептида)). Изменение строения клеточной стенки способствует проявлению феномена бактериальной мимикрии, т.е. к тому, что иммуннокомпетентные

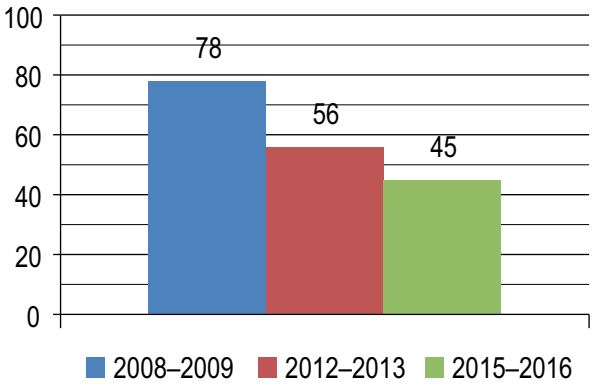


Рис. 1. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* у лиц с диспепсией в динамике по данным аммонийного дыхательного теста,% [10]

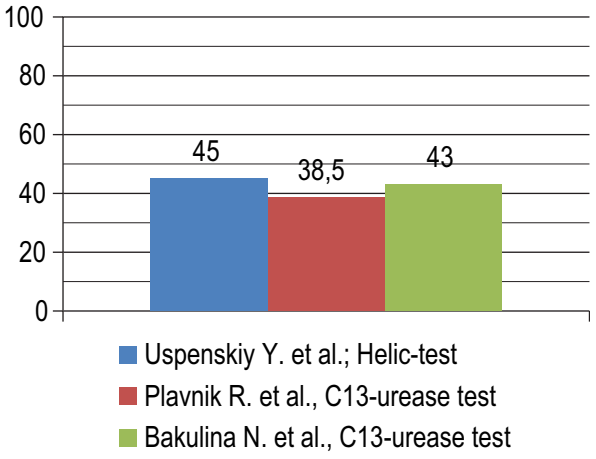


Рис. 2. Сравнение распространенности инфекции *Helicobacter pylori* по данным различных авторов,% [10, 13, 20]

клетки хозяина не распознают бактерию как чужеродный объект [16].

Физиологические свойства. *H. pylori* относится к микроаэрофильным бактериям (требуют для своего развития наличия кислорода, но в значительно меньшей концентрации, чем в атмосфере), асахаролитическим, неспорообразующим, муколитическим. Наиболее благоприятные условия для существования: температура 37 °С и pH 6–7, может культивироваться в диапазоне температур 30–42 °С и pH 4–8 [7]. Установлено, что бактерия способна выжить и при pH 2,5 [7].

Экологические свойства. *H. pylori* колонизирует слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки [11].

Синтетические свойства. Бактерия может получать энергию путем окисления молекулярного водорода, продуцируемого другими кишечными бактериями [19]. Одним из важнейших свойств *H. pylori* является способность синтезировать уреазу — фермент, играющий основополагающую роль в защите бактерий от неблагоприятного влияния кислого желудочного сока, осмотического фактора и действия ферментов макроорганизма [2]. Уреаза гидролизует мочевину и приводит к образованию аммиака, который нейтрализует соляную кислоту и обладает способностью повреждать мембраны фагоцитов, уменьшая их активность, таким образом создает благоприятные условия для колонизации желудка и роста бактерии [26]. Более того, установлено, что уреаза оказывает прямое ингибирующее действие на фагоцитоз [11]. Помимо уреазы *H. pylori* продуцирует ряд других ферментов: щелочную фосфатазу, глюкосульфосфатазу, протеазу, оксидазу, каталазу, муциназу, фосфолипазу, супероксиддисмутазу, гемолизин, гамма-глутамилтрансферазу, алкогольдегидрогеназу, ингибитор секреции соляной кислоты, многочисленные адгезины (к цитоскелету, клеточной мембране и др.). *H. pylori* способны синтезировать широкий спектр факторов патогенности, которые увеличивают выживаемость микроба в агрессивной кислой среде желудка, а также факторов иммунитета макроорганизма. К факторам патогенности, продуцируемым *H. pylori*, относят широкий спектр белков (цитотоксины, ферменты, адгезины и др.) [7]. Так, один из факторов патогенности — муциназа является важным ферментом для обеспечения колонизационной способности микроба. Муциназа разрушает белок муцин, содержащийся в желудочной слизи. Вследствие этого вокруг бактерии формируется зона локального снижения вязкости желудочной слизи, уменьшаются ее гидрофобные свойства и толщина, нарушается слоистая структура геля слизи [11]. В дальнейшем *H. pylori* подавляет также и процесс синтеза муцина в желудке [14]. Супероксиддисмутаза препятствует контакту бактериальной клетки с лейкоцитами. Каталаза нейтрализует пероксид водорода в фагоцитарных вакуолях и предохраняет микроорганизм от действия активных радикалов, выделяемых макрофагами [1]. Кроме того, *H. pylori* обладает способностью формировать биопленки, способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии и защищающие клетки бактерий от иммунного ответа хозяина [11]. *H. pylori* относится к разряду микроорганизмов, которые поглощают и используют для существования значительное количество железа [11].

ПАТОГЕНЕЗ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основные патогенетические механизмы развития *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний представлены на рисунке 3, где показано, что при инфицировании организма человека *Helicobacter pylori* страдает не только слизистая оболочка желудка (развитие воспаления, эрозивно-язвенных изменений, атрофии, метаплазии и т.п.), но и развиваются метаболические, иммунологические и психологические нарушения, связанные с персистенцией инфекции и сопутствующим дисбиозом желудочно-кишечного тракта.

КЛАССИФИКАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Единой классификации *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний не существует. Классическими примерами данной группы заболеваний являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, MALT-лимфома желудка, рак желудка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клинические проявления инфицирования *H. pylori* не являются специфичными и связаны и особенностями морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Чаще всего это проявления диспепсии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желу-

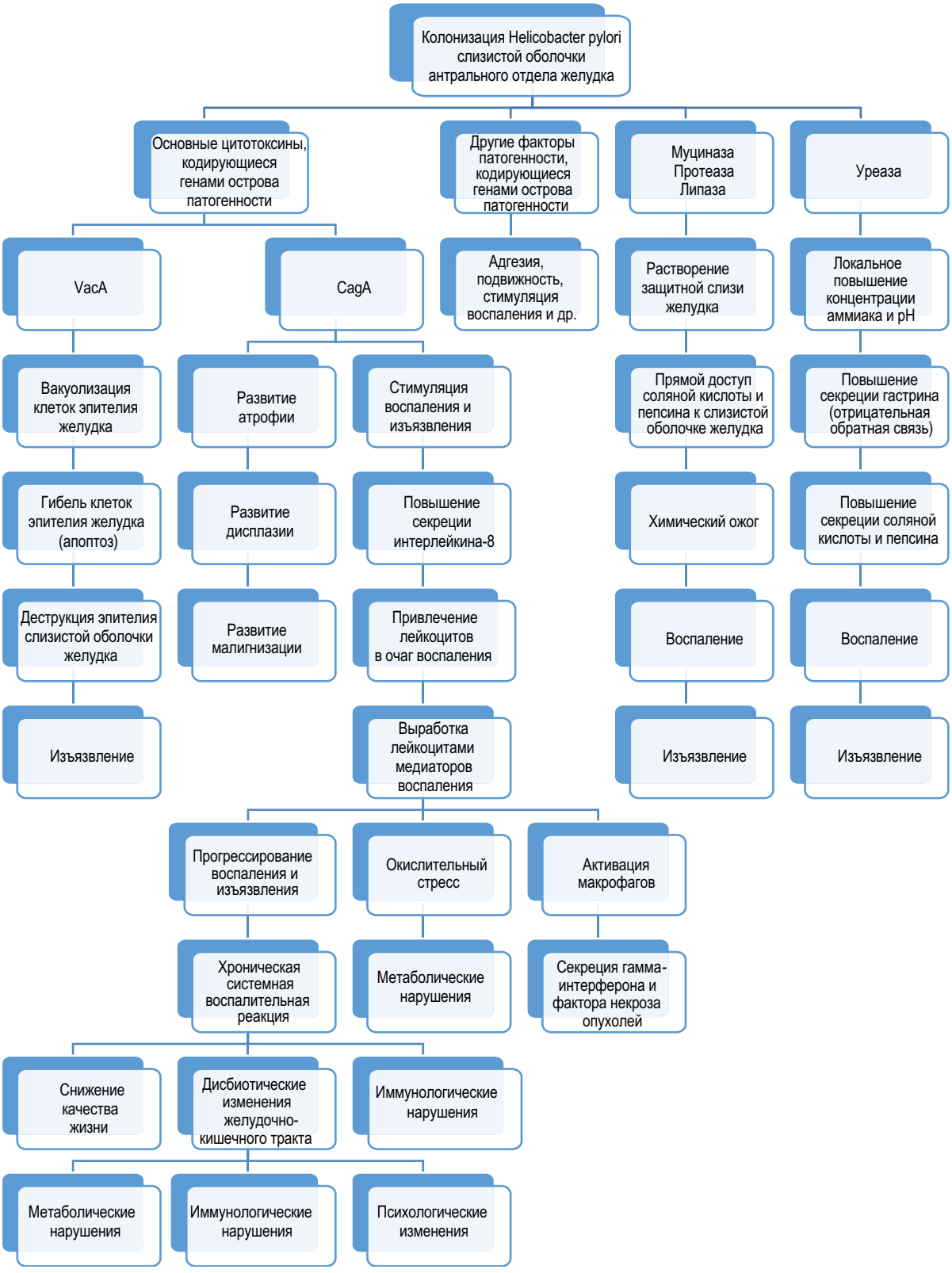


Рис. 3. Основные патогенетические механизмы развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [11]

дочной диспепсии): боль в эпигастрии (при развитии язвы — боли после еды, при наличии гастрита — голодные, заедаемые боли), дискомфорт в эпигастрии, тошнота, отрыжка, а также симптомы, характерные и для функциональной диспепсии: тяжесть в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, чувство жжения в эпигастрии.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Согласно международным и российским рекомендациям, референтными методами диагностики инфекции *H. pylori* являются С13-уреазный дыхательный тест и определение антигена *H. pylori* в кале. Если эти методы не доступны или есть необходимость проведения фиброгастродуоденоскопии, могут использоваться инвазивные методы диагностики инфекции, например, быстрый уреазный тест или гистологическое исследование. Сравнение методов диагностики инфекции, доступных для применения в рутинной клинической практике в Санкт-Петербурге, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная оценка различных методов диагностики *Helicobacter pylori*

Метод	Достоинства	Недостатки
	Инвазивные методы	
Бактериологический (культуральный) метод: специфичность 99%, чувствительность 76–90%	• Возможность выделения чистой культуры *H. pylori.* • Возможность изучения морфологических, биохимических и биологических свойств микроорганизма. • Определение антибиотикорезистентности возбудителя	• Отсроченное получение результатов на 7–21 день. • Трудность транспортировки материала для сохранения микроорганизма в жизнеспособном состоянии. • Высокие требования к условиям культивирования (определенные питательные среды, ограничение доступа кислорода). • Снижение эффективности выделения *H. pylori* в случае низкой обсемененности, при отсутствии обострения инфекции. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Гистологический метод: специфичность 93–95%, чувствительность 69–95%	• Возможность проведения оценки взаимосвязи между степенью обсемененности *H. pylori* и состоянием слизистой оболочки желудка. • Возможность определения расположения микробных тел (поверхностное, внутриэпителиальное), формы микроорганизма (вегетативную или кокковую), а также пути взаимодействия *H. pylori* с тканями организма человека и наличие морфологических изменений слизистой оболочки желудка, связанных с инвазией микроба (признаки воспаления, атрофия, метаплазия, дисплазия). • Удобство хранения и транспортировки образцов. • Возможность проведения ретроспективного анализа	• Длительное приготовление парафиновых срезов. • Некоторая субъективность в определении степени изменения слизистой оболочки желудка. • Невозможность дифференцировать виды *Helicobacter* и их генотип. • Возможность получения ложнонегативных результатов в связи с неправильным забором гастробиопсийного материала (биопсия только из антрального отдела желудка, скудные биоптаты, не содержащие эпителия и слизи), а также наличия участков кишечной метаплазии, погрешностей окраски. • Необходимость взятия 4–5 биоптатов для повышения точности диагностики инфекции и состояния слизистой оболочки желудка
Молекулярно-генетический метод (ПЦР в биоптате слизистой оболочки желудка): специфичность 99% чувствительность 81–91%	• Возможность диагностировать не только острые, но и латентные варианты инфекции. • Возможность выявления даже единичных бактерий. • Возможность определения отдельных генов микроорганизма для оценки его патогенности. • Возможность проведения дифференциального диагноза рецидива инфекции от реинфекции. • Возможность определения мутаций, кодирующих устойчивость микроорганизма к антибиотикам. • Возможность определения микроорганизма в течение 5–6 часов (экспресс-метод)	На ценность метода могут оказывать влияние правильные условия взятия, хранения и транспортировки биоптатов

Окончание табл. 1

Метод	Достоинства	Недостатки
Инвазивные методы		
Быстрые уреазные тесты: специфичность 96%, чувствительность 95%	• Простота в исполнении. • Быстрота (занимает от трех минут (холодные сухие тесты «Хелпил-тест») до 3–24 часов (жидкие тесты и гелеобразные тесты-слайды)). • Не требует наличия высококвалифицированного медицинского персонала для проведения. • Недорогой метод. • Возможность повторного использования биоптата после проведения теста: направление на гистологическое исследование или на диагностическое исследование методом ПЦР в биоптате (применимо преимущественно для холодных сухих тестов)	• Возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов *H. pylori.* • Возможность получения ложноположительных результатов при наличии других уреазопродуцирующих бактерий (протей, псевдомонады, стрептококки, грибы рода *Candida*). • Возможно снижение чувствительности быстрого уреазного теста ниже 60% при желудочно-кишечном кровотечении. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Неинвазивные методы		
С13-уреазный дыхательный тест: специфичность 93–99%, чувствительность 95–97%	• Точность и быстрота получения результатов. • Простота в исполнении. • Признан стандартом в диагностике *H. pylori* у взрослых как до, так и после проведения эрадикационной терапии	• Возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов *H. pylori.* • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста. • Используемые реактивы достаточно дороги. • Результаты зависят от физической активности пациента. • Специфичность и чувствительность метода у детей до 5–8 лет может существенно снижаться
Аммонийный дыхательный «Хелик-тест»: специфичность 92%, чувствительность 95%	• Быстрота получения результатов. • Показатели не зависят от возраста и характера гастродуоденальной патологии. • Простота в исполнении. • Более дешевый и безопасный метод по сравнению с С13-уреазным дыхательным тестом. • Удобство проведения скринингового обследования в популяции	• Возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов *H. pylori*. • Относительная сложность выполнения у детей в возрасте до 5 лет. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Иммуноферментный анализ выявления антигена *H. pylori* в кале: специфичность 90–95%, чувствительность 80–90%	• Точность получения результатов. • Простота в исполнении. • Рекомендуется в диагностике *H. pylori* у детей и взрослых после проведения эрадикационной терапии	• Высокая стоимость по сравнению с другими способами диагностики *H. pylori.* • Малоинформативен при замедлении эвакуации каловых масс, часто имеющем место у взрослых, в связи с разрушением антигенов. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Серологический метод: специфичность 93–94%, чувствительность 59–71%	Удобство проведения скринингового обследования в популяции	• Малоинформативен у детей в связи со слабым иммунным ответом. • Невозможность различить прошедшую или текущую инфекцию, следовательно, метод не может быть рекомендован для оценки эффективности эрадикации *H. pylori*

Дополнительно для неинвазивной диагностики атрофии слизистой оболочки желудка может использоваться Гастропанель с определением уровня гастрина-17, пепсиногена I, II в сыворотке крови.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Как уже говорилось выше, симптомы диспепсии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, сходны с симптомами функциональной диспепсии. В связи с этим в постулатах Киотского консенсуса предложен алгоритм дифференциальной диагностики этих заболеваний (рис. 4) [23]:

- Положение 9. Эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии для пациентов с диспепсией, инфицированных *H. pylori* (степень рекомендаций: сильная; доказательный уровень: высокий; уровень консенсуса экспертов: 94,7%).
- Положение 10. У пациентов с диспепсией, инфицированных *H. pylori*, эрадикационная терапия для купирования симптомов диспепсии лучше, чем плацебо (степень рекомендаций: сильная; доказательный уровень: высокий; уровень консенсуса экспертов: 97,4%).
- Положение 11. Пациенты, у которых остаются симптомы диспепсии после успешной эрадикации *H. pylori*, должны быть отнесены в группу пациентов с функциональной диспепсией (степень рекомендаций: слабая; доказательный уровень: средний; уровень консенсуса экспертов: 97,4%).

Следовательно, *H. pylori*-позитивным пациентам в первую очередь проводится эрадикационная терапия, и далее тактика ведения пациента зависит от результата лечения: в случае эффективности терапии и стойком купировании симптомов (отсутствие жалоб в течение 6–12 месяцев) пациент считается больным *H. pylori*-ассоциированной диспепсией, в случае отсутствия эффекта от терапии пациент считается больным функциональной диспепсией.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Показания к проведению эрадикационной терапии

Согласно Маастрихтскому соглашению пятого пересмотра [18] и постулатам Киотского консенсуса [23], необходимо проводить эрадикацию у всех пациентов, у которых выявлено наличие инфекции, даже у бессимптомных. Такой подход имеет определенные недостатки, к основным их которых относятся нарушение микрофлоры кишечника и увеличение антибиотикорезистентности. В связи с этим интересно и патогенетически обосновано разделение заболеваний по показаниям к проведению эрадикации, как предложено в Маастрихтском соглашении четвертого пересмотра.

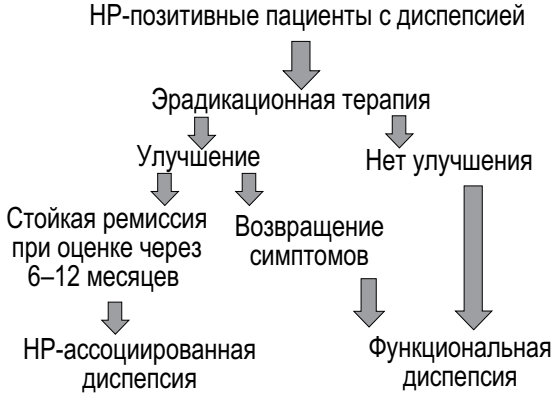


Рис. 4. Алгоритм ведения *H. pylori*-позитивных пациентов с диспепсией [23]

Абсолютные показания для проведения эрадикации (истинные *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания):

- язвенная болезнь;
- MALT-лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка по поводу рака желудка;
- первая линия родства с больными раком желудка;
- желание пациента (после полной консультации врача).

Относительные показания для проведения эрадикации (не-*Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания, но при назначении ингибиторов протонной помпы при данных болезнях повышается риск транслокации микроба в тело желудка, что усугубляет жалобы и повышает риск развития рака желудка):

- функциональная диспепсия;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- НПВП-гастропатии.

Немедикаментозное лечение

Диетические рекомендации: показано применение химического, механического и термического ограничения в еде; дробное питание до 5–6 раз в сутки в течение 1 месяца, затем число приемов пищи уменьшается до 4 раз в сутки и через 2–3 месяца, при наступлении стойкой клинико-эндоскопической ре-

миссии, больной возвращается к обычной расширенной диете.

Медикаментозное лечение

Лечение пациентов с **заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori***, проводится в соответствии с российскими и международными рекомендациями, подразумевающими уничтожение (эрадикацию) *H. pylori* [4, 5, 8, 18, 23].

Терапия первой линии

Одной их эффективных схем лечения является тройная терапия с добавлением препаратов висмута, что по результатам зарубежных и отечественных научных исследований позволяет преодолеть резистентность к кларитромицину и, следовательно, не требует предварительного определения чувствительности микроорганизма к кларитромицину:

1) ингибитор протонной помпы (ИПП) в двойной дозе (40–80 мг) мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 мин до еды;
2) кларитромицин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды (или джозамицин 1000 мг 2 раза в день);
3) амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды;
4) висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день за 30–45 мин до еды 28 дней.

Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (500 мг 3 раза в день) или квадротерапия без висмута (сопутствующая терапия): ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день) и метронидазол (500 мг 3 раза в день) на 10–14 дней.

Возможна замена метронидазола на нифурател — препарат нитрофуранового ряда, показавший высокие результаты успешной эрадикации, особенно эффективен в отношении штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу.

Терапия второй линии

В случае неэффективности терапии первой линии применяется квадротерапия на основе висмута (если она не применялась ранее):

1) ИПП 20–40 мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 мин до еды;
2) висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день за 30–45 мин до еды 28 дней;
3) тетрациклин 500 мг 4 раза в день 10–14 дней после еды;
4) метронидазол 500 мг 3 раза в день после еды 10–14 дней (или нифурател 400 мг 2 раза в день).

Или тройная терапия на основе левофлоксацина (строго по показаниям):

1) ИПП 20–40 мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 мин до еды;
2) левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды;
3) амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды.

Терапия третьей линии

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Особенности терапии у определенных категорий пациентов

1. Продолжение приема ИПП на 2–4 неделе после завершения курса антибактериальных препаратов обосновано в случае язвы желудка и осложненной язвы и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки.

2. Возможно добавление в схемы эрадикационной терапии пробиотиков для снижения риска развития антибиотикоассоциированной диареи и повышения эффективности лечения за счет действия пробиотических бактериоцинов.

3. При аллергии к препаратам пенициллинового ряда — классическая квадротерапия: ИПП в стандартной дозе, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день, нифурател 400 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

4. При атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при внутрижелудочной pH-метрии): амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в сочетании с кларитромицином 500 мг 2 раза в день или джозамицином 1000 мг 2 раза в день или нифурателем 400 мг 2 раза в день и висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день (или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

5. У гериатрических пациентов не требуется уменьшения дозировок лекарственных препаратов, если нет выраженной патологии печени и почек, однако в ряде исследований для этих больных была показана эффективность половинных доз антибактериальных препаратов.

6. Возможно включение в схемы антихеликобактерной терапии ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день. Цитопротективные свойства реба-

мипида позволяют рекомендовать его не только для проведения курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки курсом 4–8 недель.

Пробиотики в эрадикации инфекции *H. pylori*

Возможным путем повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* и оптимизации лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является назначение пробиотиков. Препараты с пробиотическим действием, кроме коррекции дисбиотических изменений кишечной микрофлоры, обеспечивают ряд дополнительных положительных эффектов, например иммунологических (улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижение аллергизации организма), а также оказывают воздействие на *H. pylori* в желудке за счет прямого антагонистического влияния и стимуляции местной иммунологической защиты (укрепление слизистого защитного барьера и снижение выраженности воспаления слизистой оболочки желудка, выработка бактериоцинов). В ряде работ показано, что назначение больным с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, пробиотиков (на основе бифидобактерий, лактобацилл, культуры сенной палочки и др.) способствует улучшению состояния микрофлоры кишечника, снижению риска развития побочных эффектов антибактериальной терапии, в том числе антибиотикоассоциированной диареи, способствует наступлению более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии заболевания и повышению эффективности эрадикации *H. pylori*. В постулатах Четвертого и Пятого Маастрихтского консенсусов упоминается о возможной эффективности некоторых пробиотиков в качестве дополнения к стандартной эрадикационной терапии [18].

Исследования, посвященные роли пробиотиков в эрадикации *H. pylori*, движутся по двум направлениям. В первом случае пробиотики включают в состав стандартной эрадикационной терапии. Второе направление изучает влияние монотерапии пробиотиками на эффективность антихеликобактерной терапии. В ряде метаанализов показано, что использование пробиотиков в дополнение к стандартной антихеликобактерной терапии способствует как повышению эффективности эрадикации микроба, так и снижению частоты побочных эффектов [3].

В 2010 году профессор Ю.П. Успенский выдвинул основные положения назначения пробиотиков пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, которые могут служить основой для разработки вариантов использования препаратов данной группы в схемах эрадикационной терапии [11]:

1. Пробиотическая терапия не является компонентом эрадикационной терапии, следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.

2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, продолжительность пробиотической терапии не регламентируется жесткими временными рамками.

3. При назначении пробиотической терапии больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.

4. Основные цели использования пробиотической терапии при проведении эрадикации:

а) протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);

б) усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адъювантная терапия).

5. Возможные варианты назначения пробиотической терапии пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями:

а) преэрадикационная пробиотическая терапия — назначается за 3–4 недели до проведения эрадикации; цель — реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации;

б) ко-эрадикационная пробиотическая терапия — назначается одновременно с эрадикационной терапией; цель — повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов;

в) постэрадикационная пробиотическая терапия — назначается на период 3–4 недели после проведения эрадикации; цель — восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *H. pylori*.

Монотерапия пробиотиками может быть рекомендована пациентам с *H. pylori*-ассоциированными хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки вне обострения, а также пациентам, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков в качестве монотерапии для эрадикации *H. pylori*. Так, при использовании в качестве монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у больных с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, в стадии обострения эрадикация была достигнута в 48% случаев. Другими авторами были получены данные, что использование пробиотика на основе *L. acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов.

Использование монотерапии пробиотиками рекомендуется при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики, может назначаться лицам, инфицированным *H. pylori* без клинических проявлений хеликобактериоза, членам семей пациентов, инфицированных *H. pylori*. Длительность монотерапии пробиотиками должна продолжаться не менее месяца. По нашим данным, монотерапия синбиотиками обеспечивает достижение уровня успешной эрадикации *H. pylori* (39 и 41%), достоверно превышающего процент спонтанной эрадикации (3–5%) [9].

Высокоперспективной является также оценка антихеликобактерного потенциала аутопробиотиков, использование которых может стать инновационным способом эффективной эрадикации вследствие существующих антагонистических отношений микроба и пробиотических микроорганизмов. Более того, при использовании аутопробиотиков отсутствует негативное влияние на микрофлору, они дольше задерживаются в кишке, что позволяет использовать короткие курсы лечения [9].

Пробиотические штаммы, увеличивающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*:

Lactobacillus rhamnosus GG 6×10^9 КОЕ 2 раза в день*; 1×10^8–10^9 КОЕ 2 раза в день;

- *Saccharomyces boulardii* CNCMI745, штамм *S. Cerevisiae* 5×10^9 КОЕ 2 раза в день;
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^8 КОЕ 3 раза в день.

Повышение комплайенса пациента

Приверженность пациентов к лечению, или комплайенс, рассматривают как важнейший фактор успеха эрадикационной терапии, тогда как низкий комплайенс может стать не только причиной неэффективности лечения, но и развития антибиотикорезистентности. Для формирования высокого комплайенса важно:

- информировать пациента о необходимости приема всех препаратов;
- подробно разбирать «сложную» схему терапии;
- информировать пациента о нежелательных явлениях.

Критерии эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Контроль эффективности эрадикации проводится с преимущественным использованием неинвазивных методов диагностики (если нет необходимости в повторной фиброгастродуоденоскопии) через 1,5–2 месяца после окончания курса лечения. Критериями эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori* являются:

- клинико-эндоскопическая ремиссия заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* с исчезновениями симптомов и восстановлением эндоскопической картины;
- отсутствие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка при контрольном определении через 1,5–2 месяца после окончания курса эрадикационной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФИЦИРОВАНИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Специфических способов профилактики заражения нет. Необходимо соблюдение простых санитарно-гигиенических норм.

ПРОГНОЗ

При своевременном лечении и отсутствии признаков атрофии высокой степени, метаплазии и дисплазии в слизистой оболочке желудка прогноз благоприятный. По мере усугубления поражения слизистой оболочки желудка прогноз в отношении риска развития рака желудка ухудшается.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Все пациенты, проходящие курс антихеликобактерной терапии, нуждаются в контроле

успешности эрадикации через 1,5–2 месяца после окончания лечения. В случае эффективной терапии и отсутствия признаков атрофии слизистой оболочки желудка диспансеризация не требуется. В случае успешной эрадикации и наличия признаков атрофии, метаплазии или дисплазии слизистой оболочки желудка необходимо диспансерное наблюдение не реже 1 раза в год. Больным также в любом случае показано повторное обращение к врачу при появлении симптомов тревоги. Больным с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии рекомендовано санаторно-курортное лечение в санаторно-курортных организациях климатической зоны проживания пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М. Триада-Х; 1998.
2. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. и др. Молекулярно-генетическая диагностика инфекции Helicobacter pylori как основа для оптимизации показаний к эрадикационной терапии. Клинико-лабораторный консилиум. 2006; 10–11: 28–35.
3. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. М.; 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Probio31.pdf (дата обращения 19.05.2021).
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. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(1): 49–70.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М. ИД Медпрактика-М; 2003.
7. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. М.; 2004.
8. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2 (138): 3–21.
9. Суворов А.Н., Барышникова Н.В., Сварваль А.В. и др. Возможности некоторых пробиотических штаммов в эрадикации Helicobacter pylori in vitro и in vivo. Фарматека. 2018; 2(355): 74–8. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.74-78.
10. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Аммонийный тест в диагностике Helicobacter pylori: анализ эффективности. Медицинский алфавит. 2019; 3–20 (395): 41–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-41-44.
11. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. СПб. ИнформМед; 2011.
12. Andersen L.P. New Helicobacter species in humans. Dig Dis. 2001; 19(2): 115.
13. Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among physicians in the Russian Federation. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1): 5. https://doi.org/10.1111/hel.12525.
14. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.-S. et al. Inhibition of Gastric Mucin Synthesis by Helicobacter pylori. Gastroenterology. 2000; 118: 1072–9.
15. Chan W. Y., Hui P. K., Leung K. M. Coccoid forms of Helicobacter pylori in the human stomach. American Journal of Clinical Pathology. 1994; 102(4): 503–7.
16. Chaput C., Ecobichon C., Cayet N. Role of AmiA in the Morphological Transition of Helicobacter pylori and in Immune Escape. PLoS Pathogens. 2006; 2(9): e97.
17. Franklin C.L., Gorelick P.L., Riley L.K. et al. Helicobacter typhlonius sp. nov., a novel murine urease-negative Helicobacter species. Journal of Clinical Microbiology. 2001; 39 (11): 3920–6.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66: 6–30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288.
19. Olson J.W., Maier R.J. Molecular hydrogen as an energy source for Helicobacter pylori. Science. 2002; 298(5599): 1788–90.
20. Plavnik R., Nevmerzhitskiy V., Voinovan I., Bordin D. et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1): 24. DOI.org/10.1111/hel.12525.
21. Robertson B.R., O'Rourke J.L., Vandamme P. et al. Helicobacter ganmani sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. Int J Syst Evol Microbiol. 2001; 51(Pt 5): 1881–9.

22. She F., Su D., Lin J. et al Virulence and potential pathogenicity of coccoid helicobacter pylori induced by antibiotics. World Journal of Gastroenterology. 2001; 7(2): 254–8.
23. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
24. Tominaga K., Watanabe T., Fujiwara Y. et al Morphological investigation of H. pylori and its culture method. Nippon. Rinsho. 2001; 59(2): 296–300.
25. Van Vliet A., Kuipers E., Waidner B. Nickel-responsive induction of urease expression in Helicobacter pylori is mediated at the trancecriptional level. Infec. Immun. 2001; 69: 4891–7.
26. Voland P., Weeks D.L., Marcus E.A. et al. Interactions among the seven Helicobacter pylori proteins encoded by the urease gene cluster. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2003; 284(1): G96–106.
27. Willen R., Carlen B., Wang X. et al Morphologic conversion of helicobacter pylori from spiral to coccoid form. Scanning (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) suggest viability. Ups. J. Med. Sci. 2000; 105(1): 31–40.

REFERENCES

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-KH Publ.; 1998. (in Russian)
2. Baryshnikova N.V., Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. i dr. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika infektsii Helicobacterpylori kak osnova dlya optimizatsii pokazaniy k eradikatsionnoy terapii. [Molecular genetic diagnosis of Helicobacter pylori infection as a basis for optimizing indications for eradication therapy]. Kliniko-laboratornyy konsilium. 2006; 10–11: 28–35. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Abdulganiyeva D.I., Alekseyenko S.A. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii Nauchnogo soobshchestva po sodeystviyu klinicheskomu izucheniyu mikrobioma cheloveka i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po primeneniyu probiotikov dlya lecheniya i profilaktiki zabolevaniy gastroenterologicheskogo profilya u vzroslykh. [Practical recommendations of the Scientific community to promote the clinical study of the human microbiome and the Russian Gastroenterological Association on the use of probiotics for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults]. Moskva; 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Probio31.pdf (дата обращения 19.05.2021). (in Russian)
4. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28(1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70. (in Russian)
5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsar'kov P.V. i dr. Diagnostika i lecheniye yazvennoy bolezni u vzroslykh (Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii, Rossiyskogo obshchestva kolorektal'nykh khirurgov i Rossiyskogo endoskopicheskogo obshchestva). [Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society)]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(1): 49–70. (in Russian)
6. Isakov V.A. Domaradskiy I.V. Khelikobakterioz. [Helicobacter pyloriosis]. Moskva: ID Medpraktika-M Publ.; 2003. (in Russian)
7. Kudryavtseva L.V., Shcherbakov P.L., Ivanikov I.O. Helicobacter pylori-infektsiya: sovremennyye aspekty diagnostiki i terapii. [Helicobacter pylori infection: modern aspects of diagnosis and therapy]. Moskva; 2004. (in Russian)
8. Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Abdulganiyeva D.I. i dr. VI natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsiirovannykh s Helicobacter pylori zabolevaniy (VI moskovskiye soglasheniya). [VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreements)]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 2 (138): 3–21. (in Russian)
9. Suvorov A.N., Baryshnikova N.V., Svarval' A.V. i dr. Vozmozhnosti nekotorykh probioticheskikh shtammov v eradikatsii Helicobacter pylori in vitro i in vivo. Farmateka. [Possibilities of some probiotic strains in the eradication of Helicobacter pylori in vitro and in vivo]. 2018; 2(355): 74–8. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca. 2018.2.74–78. (in Russian)
10. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Ammoniynyy test v diagnostike Helicobacter pylori: analiz effektivnosti. [Ammonium test in the diagnosis of Helicobacter pylori: efficacy analysis]. Meditsinskiy alfavit. 2019; 3–20 (395): 41–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-41-44. (in Russian)
11. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya Helicobacter pylori v klinicheskoy praktike. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2011. (in Russian)
12. Andersen L.P. New Helicobacter species in humans. Dig Dis. 2001; 19(2): 115.

13. Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among physicians in the Russian Federation. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1): 5. https://doi.org/10.1111/hel.12525.
14. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.-S. et al. Inhibition of Gastric Mucin Synthesis by Helicobacter pylori. Gastroenterology. 2000; 118: 1072–9.
15. Chan W.Y., Hui P.K., Leung K.M. Coccoid forms of Helicobacter pylori in the human stomach. American Journal of Clinical Pathology. 1994; 102(4): 503–7.
16. Chaput C., Ecobichon C., Cayet N. Role of AmiA in the Morphological Transition of Helicobacter pylori and in Immune Escape. PLoS Pathogens. 2006; 2(9): e97.
17. Franklin C.L., Gorelick P.L., Riley L.K. et al. Helicobacter typhlonius sp. nov., a novel murine urease-negative Helicobacter species. Journal of Clinical Microbiology. 2001; 39 (11): 3920–6.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66: 6–30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288.
19. Olson J.W., Maier R.J. Molecular hydrogen as an energy source for Helicobacter pylori. Science. 2002; 298(5599): 1788–90.
20. Plavnik R., Nevmerzhitskiy V., Voinovan I., Bordin D. et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1): 24. DOI.org/10.1111/hel.12525.
21. Robertson B.R., O'Rourke J.L., Vandamme P. et al. Helicobacter ganmani sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. Int J Syst Evol Microbiol. 2001; 51(Pt 5): 1881–9.
22. She F., Su D., Lin J. et al Virulence and potential pathogenicity of coccoid helicobacter pylori induced by antibiotics. World Journal of Gastroenterology. 2001; 7(2): 254–8.
23. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
24. Tominaga K., Watanabe T., Fujiwara Y. et al Morphological investigation of H. pylori and its culture method. Nippon. Rinsho. 2001; 59(2): 296–300.
25. Van Vliet A., Kuipers E., Waidner B. Nickel-responsive induction of urease expression in Helicobacter pylori is mediated at the trancecriptional level. Infec. Immun. 2001; 69: 4891–7.
26. Voland P. Weeks D.L., Marcus E.A. et al. Interactions among the seven Helicobacter pylori proteins encoded by the urease gene cluster. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2003; 284(1): G96–106.
27. Willen R., Carlen B., Wang X. et al Morphologic conversion of helicobacter pylori from spiral to coccoid form. Scanning (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) suggest viability. Ups. J. Med. Sci. 2000; 105(1): 31–40.