

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ КОНТАМИНАЦИЯ ЖЕЛУДКА, ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ КРОВОТОЧАЩЕЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск

Проведен анализ современных литературных данных, посвященных *Helicobacter pylori* инфекции при дуоденальной язве, осложненной кровотечением. Патогенность *Helicobacter pylori* обусловлена непосредственным повреждающим действием токсинов и ферментов на слизистую оболочку желудка и опосредованно, путем воздействия на желудочную секрецию. Для диагностики *Helicobacter pylori* используются бактериоскопический, иммунохимический, бактериологический, биохимический, молекулярно-биологический, иммунологический (серологический) методы. В соответствии с Маастрихт 4 определено 3 линии эрадикационной терапии. Влияние *Helicobacter pylori* на функциональные результаты хирургического лечения кровоточащей дуоденальной язвы противоречиво.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, кровоточащая дуоденальная язва.

G. A. Solomonova

HELICOBACTER CONTAMINATION OF STOMACH AND DUODENUM ASSOCIATED WITH BLEEDING DUODENAL ULCER

Contemporary data base according *Helicobacter pylori* infection associated with bleeding duodenal ulcer have been analyzed. The pathogenicity of *Helicobacter pylori* is caused by direct damaging effects of toxins and enzymes on mucos of stomach and indirectly by influencing stomach secretion. Bacterioscopic, immunochemical, bacteriological, biochemical, molecular biological and immunological (serological) methods are used in diagnosis of *Helicobacter pylori*. According to Maastricht 4 three lines of eradication therapy have been selected. There is a tight correlation between severity of hemorrhage and *Helicobacter contamination* associated with gastroduodenal bleeding ulcer. The influence of *Helicobacter pylori* on functional results of surgical treatment of bleeding duodenal ulcer is controversial.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, bleeding duodenal ulcer.

В 1982 г. австралийские учёные J. Warren и В. Marshall установили связь микроорганизмов, известных в настоящее время как *Helicobacter pylori*, с развитием гастродуоденальной язвы [15, 26, 56].

Helicobacter pylori относятся к классу грамотрицательных бактерий. Это изогнутые или спиралевидные палочки длиной 2,5 до 5 нм и толщиной 0,5–1,0 нм с типичным строением клеточной стенки [51, 69]. Палочки имеют закруглённые концы, на одном из которых 4–6 униполярных жгутика, расположенных в футляре и имеющих концевые утолщения. Жгутики обеспечивают подвижность микроорганизма (рисунок 1). Для *Helicobacter pylori*, как и для других спиральных бактерий, характерны дегенеративные изменения в кокковидную форму в старых культурах, а также под воздействием неблагоприятных факторов, включая антибактериальную терапию [29]. По некоторым данным, образующиеся кокковидные формы остаются функционально полноценными [15]. Иногда встречаются почковидные, палочковидные, U- и V-образные типы строения клеток *Helicobacter pylori*. Эти формы, способные к персистенции в окружающей среде, важное звено в эпидемиологической цепи инфекции [13, 15, 32].

Патогенность *Helicobacter pylori* обусловлена наличием нескольких факторов вирулентности [44, 52]. Прежде всего, это факторы, необходимые для достижения микроорганизмом поверхности клеток слизистой оболочки. К ним относятся жгутики, обеспечивающие подвижность, и изогнутая гель-динамическая форма, а также экзогенный фермент – муциназа, деполимеризующая гликопротеины муцина, что приводит к частичной деструкции слизи, умень-

шению её вязкости и повышению проницаемости для соляной кислоты и агрессивных пищеварительных ферментов. Важными факторами вирулентности *Helicobacter pylori* являются и другие экзогенные ферменты агрессии: каталаза, уреазы, протеазы, фосфолипазы, альдегиддегидрогеназа, а также токсины, к которым относится несколько типов цитотоксинов с разным механизмом действия, вызывающих изменение формы, нарушение функции цитоскелета, формирование вакуолей и гибель эпителиоцитов [13, 62]. Как и другие грамотрицательные бактерии, *Helicobacter pylori* имеет эндотоксин липополисахарид (липид А),



Рисунок 1. *Helicobacter pylori* (электронная микроскопия) [48]

Клинический обзор

обеспечивающий устойчивость к фагоцитозу и стимулирующий местное воспаление при этой инфекции. Наряду с другими факторами, липополисахарид участвует в индукции, активации и стимуляции образования клеточных продуктов воспаления: фактор активации тромбоцитов, лейкотриенов, прокоагулянтов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли [44, 49, 52].

Основными мишенями для *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка являются: эпителиоциты, нейроэндокринные клетки, лейкоциты и лимфоциты. Взаимодействие с каждым видом клеток или одновременно с несколькими приводит к ряду событий, из которых наиболее важными являются: качественные и количественные изменения инфильтрации слизистой оболочки желудка клетками лимфоидного ряда, изменение желудочной секреции, нарушение клеточного цикла эпителиоцитов [2, 15, 26].

В настоящее время описано 9 видов НР и установлено, что эти микроорганизмы продуцируют некоторые ферменты (уреазу), токсины и оказывают деструктивный эффект на ткани желудка и ДПК, благодаря чему они имеют возможность преодолеть защитные барьеры в полости желудка, колонизировать слизистую оболочку, повреждать эпителий слизистой оболочки желудка [29, 39, 53]. Это, прежде всего, штаммы первого типа, обладающие *CagA+* и *VacA+* фенотипом и, вследствие этого, наибольшей цитолитической активностью (Figura N.) [15, 26]. Штаммы первого типа (особенно *VacA*) выявляются у 91% больных язвенной болезнью [13, 15, 26].

Существует несколько механизмов повреждающего действия НР на слизистую оболочку: непосредственное прилипание (адгезия), микроорганизмов к эпителиальным клеткам; аммиак, выделяемый в результате деятельности фермента уреазы; бактериальные цитотоксины (вакуолизирующий и др.). Все они могут повреждать мембраны эпителиальных клеток, вызывая их деструкцию. Бактериальные ферменты разрушают защитный слизистый барьер, в результате этого соляная кислота воздействует на незащищенную слизистую оболочку, повреждая ее [2, 52].

НР вызывает повышение уровня сывороточного гастрина, который в свою очередь, усиливает продукцию соляной кислоты за счет стимуляции и пролиферации париетальных (обкладочных) клеток [26, 37].

Для того чтобы НР мог поселиться на слизистой оболочке ДПК и повредить ее, она предварительно должна подвергнуться желудочной метаплазии, которая, в свою очередь, обусловлена действием соляной кислоты. Причиной гиперсекреции последней является гиперплазия париетальных клеток. Таким образом, НР, колонизируя, а затем и повреждая метаплазированную слизистую оболочку, ослабляют «факторы защиты», а генетически обусловленная гиперсекреция HCL, усиленная нарушением регуляторных механизмов секреции самой бактерией, усиливают «факторы агрессии». Результатом является образование язвы [15, 26].

НР обитает на поверхности слизистой и не попадает внутрь организма, в связи с чем не вырабатывается достаточное количество антител для уничтожения возбудителя. Поэтому НР может существовать в слизистой десятилетиями, обостряя гастрит и язвенную болезнь [13, 29].

Для диагностики НР используются следующие методы.

Бактериоскопические методы диагностики основаны на прямом обнаружении НР в мазках отпечатках или гистологических препаратах со слизистой оболочки с использованием различных вариантов микроскопической техники, включая светооптические методы, а также методы

электронной микроскопии [13, 15]. Ложноположительные результаты – 4–7% [5, 15].

Иммунохимические методы основаны на обнаружении антигенов микроба, обладают высокой чувствительностью. Наиболее часто используется метод иммунофлюоресценции. Исследование биоптатов слизистой оболочки, обработанных антителами к РН, меченными флюорохромом, позволяет увидеть с помощью люминисцентной микроскопии характерное свечение бактерий в препарате [13, 15].

Бактериологический метод – в основе которого лежит культивирование возбудителя с последующей его идентификацией, относится к числу классических методов диагностики бактериальных инфекций и является важнейшим в диагностике бактериальной инфекции. Благодаря ему были открыты НР: случайная инкубация посевов из биоптата антрального отдела желудка помогла Warren и Marshall выделить чистую культуру НР [15]. Биохимический метод диагностики НР основан на определении наличия уреазы в организме пациента с помощью различных методов (дыхательный тест, быстрый уреазный тест) [26].

Молекулярно-биологические методы основаны на выявлении специфических последовательностей генома возбудителя непосредственно в исследуемом материале [21], позволяют выявить жизнеспособные, но некультивируемые формы НР [15, 21]. ПЦР является высоко избирательным, высоко специфичным, чувствительным, что делает его приоритетным для выявления НР и оценки результатов антихеликобактерной терапии [21, 29].

Иммунодиагностика *Helicobacter pylori* – серологическая диагностика основана на установлении наличия анти-*Helicobacter pylori* антител и их титра [15, 26]. Используются реакция непрямой гемагглюцинации, реакция связывания комплемента, иммуноферментный анализ. Иммуноферментный анализ позволяет с достаточно высокой специфичностью выявить антитела класса М, G, А ко многим антигенам НР [13, 44].

Принципы эрадикационной терапии

Изучению НР инфекции на высоте кровотечения и после различных типов операций посвящены немногочисленные работы, число наблюдений в них, как правило, не велико [4, 25]. Есть мнение, что при гастродуоденальных кровотечениях язвенного генеза наблюдается тесная корреляционная связь между тяжестью кровопотери и степенью хеликобактериоза [22, 34]. Чем тяжелее кровопотеря, тем выше хеликобактерная обсемененность гастродуоденальной слизистой [3]. По данным некоторых авторов при кровоточащей дуоденальной язве она колеблется от 80% до 100% [3, 14].

В связи с этим, обязательным элементом традиционной противоязвенной терапии при дуоденальных язвах стало включение антибактериальных препаратов, активно действующих на НР [36, 63].

Эрадикация – полное уничтожение вегетативных и кокковых форм НР в слизистой оболочке желудка и ДПК [1]. Успешно проведенная эрадикация влияет на иммунный статус больных [68]. Отмечается нормализация клеточного и гуморального его компонентов [1, 59].

17–18 марта 2005 г. во Флоренции проведена 3-я международная встреча ведущих специалистов и экспертов, представлявших национальные гастроэнтерологические общества стран Европейского Союза (Маастрихт-3) [36, 38]. В итоговом документе сформулированы рекомендации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* [36, 31]. В соответствии с ними эрадикационная терапия показана при гастродуоденальной язве в стадии обострения или ремиссии,

а также при наличии её осложнений [6, 22]. Определено 3 линии эрадикационной терапии [47, 55, 60]. Первая и вторая линии включены в один пакет, четко определено, что в случае неудачи со схемой тройной эрадикационной терапии необходимо воспользоваться квадротерапией [36, 66]. Алгоритм лечения выглядит следующим образом: три препарата дважды в день в течение минимум 7 дней [63]. Если возникают трудности, связанные с индивидуальными особенностями больного, антибиотикорезистентностью и неэффективностью квадротерапии, рекомендуется терапия третьей линии [15, 63]. Успешность эрадикации должна быть подтверждена одним из методов диагностики НР или эндоскопически [36, 41].

Схема терапии первой линии включает один из ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопризол, некسيوم) [10] в стандартной дозе в сочетании с одной из пар антибиотиков: кларитромицин (500 мг 2 раза в день) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) или кларитромицин (500 мг 2 раза в день) + метранидозол (500 мг 2 раза в день) [41, 43].

В большинстве рекомендаций антибактериальная терапия стала неотъемлемой составной частью всех лекарственных схем лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [47, 50]. В таких схемах, как правило, сочетается одновременное применение антихеликобактерных и антисекреторных препаратов [41]. При этом повышается активность антихеликобактерных препаратов в условиях гипоацидности желудочного содержимого, которое возникает на фоне приёма лекарственных средств или оперативных вмешательств, угнетающих желудочную секрецию соляной кислоты [7, 54].

С целью повышения эффекта эрадикационной терапии к лечению целесообразно добавить пробиотики [12, 16]. Повреждение клеток поверхностного эпителия особенно выражены при адгезии хеликобактерий к апикальной плазмолемме, когда образуются «адгезионные предъесталы» и в полной мере проявляются все факторы патогенности НР [16]. Препараты из группы пробиотиков снижают или полностью ингибируют адгезивные потенциалы НР, тем самым нивелируют развитие хеликобактерного поражения желудка и ДПК. Из этой группы наиболее изучены молочнокислые бактерии [12, 16].

Есть сообщения о применении ингибитора бета-лактамаз (клавулановой кислоты) в сочетании со стандартными схемами антихеликобактерной терапии [61], интерферона $\alpha 2b$ [17], энтеросорбента [30], ребамипида и экабета натрия [35], препарата «нарине» [12]. Включение иммуномодуляторов (ликопида, иммунала) в схему квадротерапии улучшает эффект эрадикационной терапии, препятствует переходу НР в кокковую форму [28].

Ликвидация бактерий снижает риск рецидива язвы до 2,0–3,5%, тогда как частота рецидива при наличии инфекции составляет 51–75% [6, 9].

Неэффективная антихеликобактерная терапия может способствовать переходу НР в жизнеспособные, но не культивируемые формы [14]. Характерной особенностью микроба является способность к обратимой трансформации из спириллоподобной формы в кокковую [26, 64].

В соответствии с рекомендациями Маастрихт-4 (2010 г.) и очередного XXIV заседания Международной рабочей группы по *Helicobacter pylori* и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка, которое состоялось в г. Дублине (Ирландия) 11–13 сентября 2011 года, внесены дополнения и коррективы в протоколы лечения гастродуоденальной язвы [18, 53].

Увеличена продолжительность тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней [18, 65]. Это повышает уровень успешной эрадикации на 5% [18, 53].

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину квадротерапия с препаратом висмута рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии [44, 64]. Если эта схема невозможно осуществить, рекомендуется последовательная терапия (ИПП + амоксициллин – 5 дней, затем ИПП + кларитромицин + метранидозол – 5 дней) или квадротерапия без висмута [65, 66] (таблица 1).

Таблица 1. Расчёт эффективности различных схем эрадикационной терапии с кларитромицином в зависимости от резистентности к кларитромицину [65, 66]

Резистентность к кларитромицину (%)	Эффективность схем эрадикационной терапии (%)	
	Стандартная тройная	Последовательная
10	83	92
30	69	87

После неудачи квадротерапии с препаратом висмута в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину рекомендуется назначение тройной терапии с левифлоксацином (ИПП + левифлоксацин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день) [64].

При неэффективной терапии второй линии назначение лечения должно определяться с обязательным определением чувствительности к антибиотикам – спасительная терапия [40, 43].

Констатировано, что в качестве адъювантной терапии определенные про- и пребиотики дают хорошие результаты и редуцируют побочные эффекты [40, 43].

Влияние *Helicobacter pylori* на функциональные результаты оперативного лечения кровоточащей дуоденальной язвы

После хирургического лечения осложненной дуоденальной язвы рецидив возникает чаще в течение ближайших 2 лет [70].

Одни авторы считают, что после органосохраняющих операций во всех случаях продолжает сохраняться НР контаминация слизистой оболочки желудка [58]. После радикальных органосохраняющих операций (ваготомии) она не только сохраняется, но и имеет тенденцию к нарастанию [23]. Другие авторы сообщают, что лечебным свойством СПВ является не только подавление избыточной продукции соляной кислоты, но и ликвидация НР-инфекции, или ее миграция в проксимальный отдел желудка, развитие фундального гастрита, не оказывающего влияния на клиническое течение раннего и отдаленного послеоперационных периодов [46]. В антральном отделе желудка осуществляется синтез факторов защиты слизистой оболочки желудка. Его сохранение при СПВ также может способствовать предотвращению процесса язвообразования [29].

Есть мнение, что роль НР-инфекции в развитии рецидива язвы сомнительна и эрадикация НР после операции не является необходимой [33]. У. Т. Лее и соавторы прямой связи между рецидивом язвы после операции и выявлением НР не обнаружили [67]. Есть мнение, что эрадикация НР может быть неэффективной в предотвращении рецидива язвы после операции [45].

По данным Л. В. Поташова при выявлении НР у больных в предоперационном периоде следует проводить эрадикационную терапию [27]. Это может улучшить непосредственные результаты операции [27]. Н. Я. Бовтюк, И. Д. Семенчук

полагают, что необходимо проводить профилактическую антихеликобактерную терапию до операции и в ранние сроки после нее [8, 20]. По мнению Р. Т. Сулейманова применение эрадикационной терапии в раннем послеоперационном периоде может снизить количество рецидивов язв в течение первого года после операции на 37%, через 2 года – на 41,4%, а через 3 года – на 44,4% [24]. С. С. Харнас и соавторы считают, что НР-инфекция может усугубить патологические синдромы после операции [26].

Происхождение и механизм развития многих постваготомических синдромов достаточно хорошо изучены, и к настоящему времени разработаны эффективные методы лечения, в том числе хирургические. В то же время возможны патологические процессы, развивающиеся после операций на желудке и ДПК, причина и патогенез которых не могут быть объяснены однозначно, следовательно, и попытки их устранения менее успешны. К таким процессам, в частности следует отнести рецидив язвы, анастомозит в месте пилоро- или дуоденопластики, эрозивный гастрит, дуоденит.

М. Г. Сачек, С. Н. Ермашкевич считают, что после резекции желудка спонтанной элиминации НР не происходит, обсемененность слизистой оболочки желудка сохраняется на прежнем уровне [11, 19]. А. Bahnasy, P. Kupcsulik, L. Flautner считают, что НР после операции встречается значительно реже, чем до операции [33].

По мнению D. Voixeda и соавторов причиной гастрита после резекции или пилоропластики является дуоденогастральный или еюногастральный рефлюкс, связанный с отсутствием привратника [57]. Многие компоненты дуоденального содержимого (желчные кислоты, лизолецитин и т. д.) обладают повреждающим действием на слизистую оболочку желудка, а *Helicobacter pylori* имеет второстепенное значение [57].

R. Robles-Campos R., J. A. Lujian-Monrean не отдают явного предпочтения роли дуоденогастрального рефлюкса или *Helicobacter pylori*, считая, что значение рефлюкса важно (убедительных данных, подтверждающих этот факт, огромное количество), но нельзя отрицать и роль *Helicobacter pylori* [61]. И не только потому, что патогенная роль этого микроорганизма для человека доказана, но и учитывая улучшение гистологической картины после эрадикации [57, 61].

Наиболее интересным аспектом в данной проблеме является вопрос о взаимосвязи *Helicobacter pylori*, степени сохранности кислотообразующей функции желудка, развитии рецидивных язв. По-видимому, главным фактором агрессии при возникновении рецидивных пептических язв является сохраненная кислотнопептическая активность желудочного сока [42]. Высказываются предположения о том, что наличия только *Helicobacter pylori* недостаточно для развития таких грубых альтеративных изменений, как язвенно-генез [42]. Однако, эрадикация хеликобактериоза у этой категории больных приводит к более быстрому заживлению язвенных дефектов [14]. Изменяется и характер течения постваготомических расстройств, что проявляется существенным снижением частоты рецидивирования язв. Некоторые исследователи считают развитие рецидива язв, следствием выраженного дуоденогастрального рефлюкса, а пептический фактор и *Helicobacter pylori*, по их мнению, имеют второстепенное значение [57]. После хирургического лечения осложненной дуоденальной язвы рецидив возникает чаще в течение ближайших 2 лет [70].

Как видно из приведенных данных, достигнут огромный прогресс в изучении этиологии, патогенеза язвенной болезни ДПК. На основании этого разработаны и предло-

жены достаточно эффективные схемы и методы лечения, которые позволяют добиться снижения сроков заживления язвенного дефекта, обеспечивают длительный безрецидивный период. При осложненном течении язвенной болезни больному проводят оперативное лечение, которое также высоко эффективно. Таким образом, в лекарственном и хирургическом лечении налицо большие достижения. Однако, есть ряд вопросов, которые пока не решены и требуют дальнейших исследований. В частности: влияние дуоденопластики в сочетании с ваготомией и без нее на жизнедеятельность этого микроорганизма, целесообразность, определение показаний для проведения эрадикационной терапии в разные сроки после оперативного лечения и методика её назначения.

Мало изучена частота контаминации слизистой оболочки желудка и ДПК после различных типов ваготомий по поводу язвы ДПК. Окончательно не установлено, насколько НР-инфекция в отдаленные сроки после операции влияет на функциональные результаты операций и развитие рецидивов язвы, насколько возможно путем диагностики НР-инфекции и своевременного ее лечения добиться улучшения функциональных результатов операций.

Литература

1. Алекберзаде, А. В. *Helicobacter pylori* в кровотоке из пептических язв / А. В. Алекберзаде, Е. М. Липницкий, Е. А. Мизгина // *Анналы хирургии*. – 2004. – № 1. – С. 19–22.
2. Аруин, Л. И. Фибриноид и фибриноидный некроз в морфогенезе язв желудка / Л. И. Аруин, А. Б. Шехтер, З. П. Милованова // *Арх. Патологии*. – 1989. – № 12. – С. 16–23.
3. Асадов, С. А. Хирургическое лечение осложненных язв двенадцатиперстной кишки: автореф. ... дис. доктора мед. наук: 14.00.27 / К. В. Асадов; Российский Университет дружбы народов. – М., 2004. – 32 с.
4. Афендулов, С. А. Хирургическое лечение больных язвенной болезнью / С. А. Афендулов, Г. Ю. Журавлев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 333 с.
5. Баранская, Е. К. Патогенез язвенной болезни / Е. К. Баранская // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 29–35.
6. Бардахчян, Э. А., Камнева Н. В., Харланова Н. Г., Ломов С. Ю. Современные аспекты лечения хеликобактериоза / Э. А. Бардахчян [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2003. – № 2. – С. 22–28.
7. Беляева, Н. А. Инфицированность *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикации в хирургии желудка: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Н. А. Беляева; Мордовский государственный ун-т им. Н. П. Огарева. – Саранск, 2004. – 16 с.
8. Бовтюк, Н. Я. Пилорический хеликобактер (НР) при сочетанных операциях у больных с пилоро-дуоденальными язвами и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) / Н. Я. Бовтюк // *Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: Сб. труд., посвящ. 10-летию воен.-мед. ф-та БГМУ*. – Минск, 2005. – С. 115–121.
9. Васильев, Ю. В. Современная терапия язвенной болезни, ассоциируемой с *Helicobacter pylori* // *Трудный пациент*. – Москва, 2007. – № 6–7. – С. 5–8.
10. Евсеев, М. А. Стратегия антисекреторной терапии у больных с кровотечениями и перфоративными гастродуоденальными язвами / М. А. Евсеев, Г. Б. Ивахов, Р. А. Головин // *Хирургия*. – 2009. – № 3. – С. 46.
11. Ермашкевич, С. Н. Влияние инфекции на развитие постгастрорезекционного анастомозита у больных, оперированных по поводу гастродуоденальных язв / С. Н. Ермашкевич // *Новости хирургии*. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 35–45.
12. Инджигулян, К. Г. Эффективность пробиотика «Нарине» в комплексной терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.03 / К. Г. Инджигулян; Национальный инст-т здравоохранения им. С. Х. Авдалбекяна МЗ РА. – Ереван, 2011. – 23 с.
13. Исаков, А. А. Хеликобактериоз / А. А. Исаков, И. В. Доморадский. – М., 2003. – 412 с.
14. Лебедев, Н. В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения / Н. В. Лебедев, А. Е. Климов. – М.: БИНОМ, 2010. – 175 с.
15. Маев, И. И. Язвенная болезнь / И. И. Маев, А. А. Самсонов. – М.: МИКЛОШ, 2009. – 431 с.
16. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник [и др.] // *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. – 2010. – № 2. – С. 3–7.
17. Нестерова, И. В. Эффективность рекомбинантного интерферона а2b при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с осложненной

язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / И. В. Нестерова, Н. П. Капранова, В. А. Роменская // Русский Медицинский Журнал. – 2006. – Т. 14, № 2. – С. 100–103.

18. Пиманов, С. И. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения Маастрихт-4-Флорентийского Консенсуса и комментарии: пособие для врачей / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко. – Минск: Доктор Дизайн, 2012. – 44 с.

19. Сачек, М. Г. Эрадикационная терапия в профилактике и лечении анастомозита в хирургии язвенной болезни / М. Г. Сачек, С. Н. Ермашевский // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 32–46.

20. Семенчук, И. Д. Хирургическое лечение осложненной язвенной болезни с эрадикацией хеликобактерной инфекции в раннем послеоперационном периоде / П. Д. Семенчук // Медицинская панорама. – 2005. – № 9. – С. 81–82.

21. Семин, С. Г. Клиническое значение полимеразной цепной реакции в диагностике семейного хеликобактериоза: автореф. ... дис. канд мед. наук: 14.00.09 / С. Г. Семин; Российский Гос. мед. ун-т. – М., 2000. – 27 с.

22. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний // Москва, 5 марта 2010 г. / редкол.: Л. Б. Лабезник [и др.]. – М., 2010. – 12 с.

23. Стебунов, С. С. Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни / С. С. Стебунов, А. И. Лемешевский // Проблемы хирургии в современных условиях: материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель, 28–29 сент. 2006 г.: в 2 т. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 128.

24. Сулейманова, Р. Т. Улучшение результатов органосберегающих операций при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. ... дис. канд мед. наук: 14.00.27 / Р. Т. Сулейманова; Башкирский гос. мед. ун-т Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации. – Уфа, 2007. – 21 с.

25. Халимов, Д. С. Оптимизация диагностики и хирургического лечения острых дуоденальных кровотечений язвенного генеза: автореф. ... дис. канд мед. наук: 14.00.27 / Д. С. Халимов; Таджикский гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2011. – 23 с.

26. Харнас, С. С. Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни / С. С. Харнас, А. В. Самохвалов, Р. Н. Ларьков // Хирургия. – 2006. – С. 56–62.

27. Хирургическое лечение при хронических гастродуоденальных язвах / Л. В. Поташов [и др.] // Вестник хир. – 2002. – Т. 161, № 1. – С. 79–81.

28. Хрулева, Н. С. Значение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: автореф. ... дис. канд мед. наук: 14.00.05 / Н. С. Хрулева; Нижегородская гос. мед. акад. – Нижний Новгород, 2009. – 22 с.

29. Циммерман, Я. С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori* инфекция: Общее обозрение проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. 2009. – № 5. – С. 9–15. (26)

30. Чеботарев, А. Н. Оптимизация проведения антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной гастроинтестинальным кровотечением: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / А. Н. Чеботарев; Московский госуниверситет медико-стоматологич. ун-т. – 2004. – 23 с.

31. Шептулин, А. А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // РЖГГК. – 2006. – № 2. – С. 88–91.

32. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки / С. А. Алексеевко [и др.]. – Хабаровск, 2000. – 110 с.

33. Bahnasy, A. Occurrence and significance of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery / A. Bahnasy, P. Kupcsulik, L. Flautner // Acta Chir. Hung. – 1995–1996. – Vol. 35, N 3–4. – P. 201–207.

34. Bleeding duodenal ulcer: comparison between *Helicobacter pylori* positive and *Helicobacter pylori* negative bleeders / A. B. Adamopoulos [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2004. – N 36. P. 13–20.

35. Combined effect of rebamipid and ecabet sodium on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells / S. Hauashi [et al.] // Microb. Immunol. – 2000. – Vol. 44, N 7. – P. 557–562.

36. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2007. – N 56. – P. 772–781.

37. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H. pylori*-positive subjects / A. Russo [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 1402–1408.

38. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies / S. D. Georgopoulos [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 569–575.

39. Effects of intragastric ammonia on collagen metabolism of gastric ulcer base in rats / H. Endo [et al.] // Digestion. – 1996. – № 57. – P. 411–419.

40. Egan, B. J. What is new in the management of *Helicobacter pylori*? / B. J. Egan, H. J. O'Connor, C. A. Morain // Ir. J. Med. Sci. – 2008. – N 177. – P. 185–188.

41. Fischbach, L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter*

pylori / L. Fischbach, E. Evans // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – N 26. – P. 343–357.

42. *Helicobacter pylori* in gastric corpus of patients 20 years after partial gastric resection / C. Kirsch [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 10, № 17. – P. 2557–2559.

43. *Helicobacter pylori* gastritis, the unifying concept for gastric diseases / Egan B. J. [et al.] // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 39–44.

44. Kenneth, E. L. *Helicobacter pylori* Infection / E. L. Kenneth, M. D. McColl // N. Engl. J. Med. – 2010. – April. 29. – 1597–1604.

45. Leivonen, M. K. *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease / M. K. Leivonen, C. N. Haglund, S. F. Nordling // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 9, Apr. – N 4. – P. 371–374.

46. Lethal protosensitization of *Helicobacter* species / C. E. Milsson [et al.] // SPIE. – 1998. – № 2325. – P. 174–180

47. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised trial with crossover design / J. M. Liou [et al.] // Gut. – 2010. – N 59. – P. 572–578.

48. Li H. Inoculation of Vac A- and CagA-*Helicobacter pylori* delays gastric ulcer healing in rat / H. Li, B. Mellgard, H. Helander // Scand. J. Gastroenter. – 1997. – N 32. – P. 439–444.

49. Lopes, J. *Helicobacter pylori* infection: update on diagnosis and management / J. Lopes // JAAPA. – 2010. – Vol. 23, N 7. – P. 20–37.

50. McLoughlin, R. Eradication of *Helicobacter pylori*: recent advances in treatment / McLoughlin R, O'Morain C, O'Connor H. // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2005. – N 19. – P. 421–427.

51. Marshall, B. *Helicobacter pylori*: 20 years on / B. Marshall // Clinical Medicine. – 2002. – Vol. 2, N 2. – P. 147–152.

52. McColl, K. *Helicobacter pylori* infection / K. McColl // N. Engl. J. Med. – 2010. – N 362. – P. 1597–1604.

53. National Medicines Information Centre. Update on helicobacter pylori infection [Electronic resource] / St. James's hospital. – Dublin, 2011. – Vol. 17, N 4. – Mode of access: <http://www.nmic.ie/> / Date of access: 23.01.2011.

54. Occurrence and relapse of bleeding from duodenal ulcer: respective roles of acid secretion and *Helicobacter pylori* infection / G. Capurso [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 821–829.

55. Pantoprazole, azitromycin and tinidazole: short duration triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection / C. Calabrese [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 1613–1617.

56. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection follow gastric surgery / A. Goldis [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 1290.

57. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastrectomy and vagotomy / D. Boixeda. [et al.] // Rev. Clin. Esp. – 1995. – Vol. 195, N 11. – P. 757–760.

58. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen / F. K. L. Chan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, N 13. – P. 967–973.

59. Qasim, A. *Helicobacter pylori* eradication: role of individual therapy constituents and therapy duration / A. Qasim, C. O'Morain, H. O'Connor // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2009. – N 23. – P. 43–52.

60. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment preliminary experience / H. Bosc [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 31. – P. 222–225.

61. Robles-Campos, R. Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric surgery / R. Robles-Campos R., J. A. Lujan-Monpean // Surg. Gynecol. Obstet. – 1993. – Vol. 176, N 6. – P. 594–598.

62. Tan, V. *Helicobacter pylori* and gastritis: untangling a complex relationship 27 years on / V. Tan, B. Wong // J. of Gastroenterol. and Hepatol. – 2011. – N 26 (Suppl. 1). – P. 42–45.

63. Therapy of *Helicobacter pylori* infection: «Who to treat, how to treat?» / Ch. Sebesta [et al.] // Wien. Med. Wochenschr. – 2002. – Vol. 152, N 5–6. – P. 141–147.

64. Treatment of *Helicobacter pylori* / B. J. Egan [et al.] // Helicobacter. – 2007. – N 12, N 1 (Suppl 1). – P. 31–37.

65. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / L. Cavallaro [et al.] // Helicobacter. – 2006. – N 11 (Suppl 1). – P. 36–39.

66. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / O'Connor A. [et al.] // Helicobacter. – 2010. – N 15 (Suppl 1). – P. 46–52.

67. Ulcer recurrence after gastric surgery: is *Helicobacter pylori* the culprit? / Y. T. Lee [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, June. – N 6. – P. 928–931.

68. Ulcer-healing drugs are required after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer haemorrhage / K. C. Lai [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14, N 8. – P. 1071–1076.

69. Warren, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / J. R. Warren, B. J. Marshall // Lancet. – 1984. – N 1. – P. 1311–1315.

70. Zangana, A. M. Bleeding duodenal ulcer in patients admitted to Erbil City Hospital, Iraq: 1996–2004 / A. M. Zangana // Health journal. – 2007. – Vol. 13, N 4. – P. 135–141.