



Обзор

H. pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики

Войнован И.Н.¹ • Эмбутниекс Ю.В.¹ • Мареева Д.В.¹ • Колбасников С.В.² • Бордин Д.С.^{1,2,3}

Войнован Ирина Николаевна – мл. науч. сотр. отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5584-8514>. E-mail: i.voynovan@mknc.ru

Эмбутниекс Юлия Викторовна – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>. E-mail: y.embutnieks@mknc.ru

Мареева Дарья Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог клиничко-диагностического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-8482>. E-mail: dmareeva@mail.ru

Колбасников Сергей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-0457>. E-mail: kabinet208@mail.ru

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования²; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 304 95 51. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* (HP), высокой заболеваемостью раком желудка и поздней его диагностикой. Ведущим устранимым фактором риска рака желудка признана инфекция HP, что определяет необходимость использования точных диагностических тестов для выявления и контроля эффективности эрадикации HP и применения эффективных схем лечения. В этой связи нашей целью был анализ последних согласительных документов, систематических обзоров и данных метаанализов, в которых отражена роль HP как фактора риска развития рака желудка, меры по снижению этого риска. В статье подробно рассмотрены возможности методов диагностики инфекции HP, приведены данные по их использованию в Российской Федерации и проанализирована эффективность схем эрадикации. Отмечено, что HP у всех инфицированных вызывает хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка и запускает каскад предраковых изменений (каскад Корреа). По мере развития атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии повышается риск развития рака желудка. Наиболее эффективна первичная профилактика рака желудка при проведении эрадикации до развития атрофического гастрита. В консенсусах

подчеркивается важность выявления инфекции HP на этой стадии хронического гастрита с использованием точных методов диагностики. В России для первичной диагностики HP применяются гистологический метод (37,7%), быстрый уреазный (29,2%) и серологический тесты (29,7%), для контроля эрадикации наиболее часто используют выявление антигена в стуле (31,3%), ¹³C-уреазный дыхательный тест (23,4%) и гистологический метод (23,3%). В качестве схемы первой линии в России рекомендована тройная терапия продолжительностью 14 дней, усиленная добавлением препаратов висмута.

Ключевые слова: рак желудка, предраковые изменения желудка, факторы риска, *Helicobacter pylori*, методы диагностики, эрадикация

Для цитирования: Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В., Бордин Д.С. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики Альманах клинической медицины. 2019;47(6):535–47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.

Поступила 19.08.2019; принята к публикации 02.10.2019; опубликована онлайн 22.10.2019

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

Ежегодно во всем мире диагностируется около миллиона случаев рака желудка. Этот вид рака занимает 5-е место среди наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований в мире и 3-е – среди причин смертности от них. Совокупный риск развития рака желудка с рождения до 74 лет составляет 1,87% у мужчин и 0,79% у женщин во всем мире [1, 2]. Заболеваемость раком желудка сильно варьируется в зависимости от региона. В развитых странах рак желудка в 2,2 раза чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. В развивающихся странах это соотношение составляет 1,83. Самые высокие показатели заболеваемости в Восточной и Центральной Азии, Латинской Америке. Заболеваемость раком желудка в Японии, Китае и Корее почти в 10 раз выше, чем в Соединенных Штатах. Самый высокий показатель отмечен в Республике Корея: почти 60 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 25 на 100 тыс. среди женщин [2].

В Российской Федерации раку желудка принадлежит 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения и 6-е – у женщин. Ежегодно в Российской Федерации регистрируют около 36 тыс. новых случаев этого заболевания, и более 34 тыс. больных умирают от него. Удельный вес новообразований желудка в возрастной группе 30–59 лет у мужчин составляет 7,4%, в возрастной группе 60 и выше – 7,8% у мужчин и 5,8% у женщин [3].

***Helicobacter pylori* как причина развития рака желудка**

Наиболее важным фактором риска развития некардиального рака желудка признана бактерия *Helicobacter pylori* (HP). В 1994 г. экспертная группа IARC (Международное агентство по изучению рака) отнесла HP к канцерогенам 1-го типа. Эрадикация этой инфекции считается наиболее перспективной стратегией по снижению риска развития рака желудка. Канцерогенезу способствует взаимодействие генетических факторов человека и инфекции HP. При этом подавляющее большинство случаев рака желудка возникает спорадически без видимой наследственной предрасположенности [4]. Только в 1–3% случаев рак желудка возникает в результате наследственных синдромов, таких как наследственный диффузный рак желудка, семейный аденоматозный полипоз и синдром Пейтца – Егерса [5, 6].

Инфекция HP широко распространена во всем мире. В крупном метаанализе показано,

что распространенность HP остается высокой в большинстве развивающихся стран и связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены [7]. В развитых странах отмечено снижение распространенности HP, что объясняется повышением уровня жизни [7, 8]. С уменьшением распространенности HP произошло значимое снижение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии [9]. В России распространенность HP авторы метаанализа оценили на уровне 78,5% [7], что, вероятно, сопряжено с использованием устаревших и ограниченных данных. По результатам нашего исследования, проведенного в 2016–2018 гг. во всех федеральных округах Российской Федерации с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста (¹³C-УДТ), распространенность HP составила 42,5% [10]. Частота выявления HP у медицинских работников в России находится на уровне 54,9–59% [11, 12].

HP вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Устранение HP приводит к излечению гастрита и служит основой профилактики этих осложнений [13, 14]. Вместе с тем в ряде популяций, например, в Индии, Африке с постоянно высоким уровнем инфицирования HP, не наблюдается высокой заболеваемости раком желудка, тогда как в Восточной Азии распространенность HP ниже, а заболеваемость раком желудка высокая, что может быть обусловлено как разнообразием факторов вирулентности HP, так и генетическими особенностями человека [15].

Эпидемиологические исследования показывают, что рак желудка развивается у 2–3% инфицированных HP [16]. При этом причиной развития рака желудка некардиального типа в 89% случаев выступает HP [17]. Показано, что HP увеличивает риск развития рака желудка в 5,9 раза [2]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в Японии, со средним периодом наблюдения в течение 7,8 года рак желудка развился у 2,9% (36 из 1246) среди инфицированных HP против 0% (0 из 280) неинфицированных. По результатам другого проспективного когортного исследования на Тайване, рак желудка развился у 1,1% (7 из 618) инфицированных HP по сравнению с 0% (0 из 607) среди неинфицированных, при этом средний период наблюдения был 6,3 года [4].

Рак желудка на основании гистологической классификации по Лаурену делится на два



основных морфологических подтипа: кишечный и диффузный. Эти подтипы имеют разные молекулярные профили и пути развития. Рак желудка кишечного типа обычно возникает вследствие каскада предраковых изменений желудка (каскад Корреа), включающего атрофический гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию, на фоне хронического воспаления, вызванного инфекцией *HP* [16]. Диффузный рак желудка возникает из нормальной слизистой оболочки желудка без какой-либо предраковой стадии и часто не связан с *HP* [6].

Роль генетических факторов *Helicobacter pylori* и человека в развитии рака желудка

За последние несколько десятилетий сформировано понимание молекулярных аспектов патогенеза рака желудка. Попытки связать заболевание с отдельным предполагаемым фактором вирулентности *HP* дали противоречивые результаты, возможно, потому, что большинство факторов вирулентности часто встречаются вместе. Тем не менее риск развития рака желудка увеличивается при инфицировании *SagA*-позитивными штаммами *HP*, что, вероятно, обусловлено более тяжелым воспалением. *SagA* транслоцируется в эпителиальные клетки хозяина через систему секреции IV типа T4SS. Оказавшись внутри клетки, *SagA* фосфорилируется тирозином в доменах EPIYA с помощью киназы хозяина, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая продукцию интерлейкина 8 (IL-8), эпителиальными клетками. Острое и хроническое воспаление приводит к продукции высокоуровня активных форм кислорода и азота, что способствует стойкому повреждению ДНК. *HP* также может вызывать эпигенетические изменения, включая метилирование CpG-островков генов-супрессоров опухолей, таких как E-кадгерин. Аберрантная экспрессия индуцированной активации цитидиндеаминазы через действие ядерного фактора (NF)-κB может изменять нуклеотиды в генах, связанных с опухолью. Инфекция *HP* может привести к двухпочечным разрывам в ДНК и изменить экспрессию микроРНК, что увеличивает риск генетической нестабильности [18, 19].

Генетические полиморфизмы человека могут обусловить предрасположенность к заболеванию. В последнее время изучаются генетические вариации однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs – single nucleotide polymorphisms) в генах человека, участвующих в воспалительном ответе, в частности, в ответе человека на инфекцию *HP* и ее

патологические последствия. Определенные SNPs могут изменять профиль экспрессии гена и влиять на его функцию, что приводит к повышенному риску восприимчивости к ряду заболеваний, включая рак. Существует достаточно примеров полиморфных генов, которые увеличивают риск развития рака желудка. В настоящее время с появлением усовершенствованных технологий, исследований ассоциаций по всему геному (GWAS) и высокопроизводительного генетического анализа стала доступна информация о многих ранее не идентифицированных SNPs в большом количестве генов. Эти технологии позволяют одновременно определить многие SNPs, что дает новое понимание патогенеза рака желудка. Определенные генетические полиморфизмы и частота их встречаемости зависят от этнической принадлежности. Сочетание определенных полиморфизмов и влияния факторов внешней среды в разных этнических группах повышает риск развития рака и объясняет вариативность частоты рака желудка в зависимости от страны [6].

SNPs в кластере генов IL-1, кодирующие провоспалительные цитокины IL-1α, IL-1β и IL-1RN, сопряжены с повышенным риском развития предраковых изменений (атрофии слизистой оболочки желудка) и гипохлоргидрии в ответ на инфекцию *HP*. Генотипы IL-1B-511 (T-аллель) и IL-1 RN *2 VNTR в значительной степени связаны с повышенным риском развития аденокарциномы желудка [20].

К факторам человека, связанным с восприимчивостью к *HP*-ассоциированному гастриту и аденокарциноме желудка, относят аллельную изменчивость в гене, кодирующем муцин MUC1. В нескольких исследованиях изучался полиморфизм гена MUC1 rs4072037, который связан с риском развития рака желудка в различных этнических группах. Муцины, включая MUC1, экспрессируются на поверхности эпителиальных клеток желудка, взаимодействуют с *HP* во время инфицирования. Это взаимодействие блокирует активное связывание бактерий непосредственно с эпителиальными клетками, в конечном итоге прерывая и ослабляя воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка человека. MUC1 регулирует воспалительный ответ посредством ингибирования IL-8 и NF-κB в ответ на инфекцию *HP*. Носительство аллеля A в rs4072037 снижает экспрессию белка MUC1, позволяя *HP* напрямую взаимодействовать с эпителием желудка. В результате в эпителиальных клетках возникает хронический воспалительный ответ, который способствует генетическому повреждению

клеток [6]. Таким образом, полиморфизм гена MUC1 может играть центральную роль в инициации и прогрессировании рака желудка и быть кандидатом в качестве гена восприимчивости к раку желудка.

Рак желудка после успешной эрадикации *Helicobacter pylori*

В популяционном когортном исследовании риск развития рака желудка был повышен у пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией в 4,5, 6,2 и 10,9 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальной слизистой оболочкой желудка. Примерно у 1 из 256 людей с нормальной слизистой оболочкой, у 1 из 85 больных гастритом, у 1 из 50 с атрофическим гастритом, у 1 из 39 с кишечной метаплазией и у 1 из 19 с дисплазией развивается рак желудка в течение 20 лет [21].

Несмотря на то что *HP* – основной фактор риска развития рака желудка, эрадикация инфекции не полностью устраняет этот риск. В метаанализе K. Sugano показано значительное снижение риска рака желудка после эрадикации *HP* (отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,55), более выраженное в японской популяции (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,31–0,49). Более значимый эффект отмечали при наблюдении в течение 5 и более лет (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,24–0,43) по сравнению с более коротким периодом (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,41–0,72, $p=0,01$) [22]. Прогноз определяется гистологической картиной слизистой оболочки желудка на момент проведения эрадикации. При наличии тяжелого атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии профилактический эффект эрадикации *HP* в снижении риска развития рака желудка существенно ниже [13]. Это подтверждает метаанализ 10 исследований с участием 7955 пациентов [23]. Эрадикация *HP* устраняет хронический гастрит у большинства пациентов, атрофический гастрит у некоторых пациентов [17], но не кишечную метаплазию [24]. Именно поэтому наличие кишечной метаплазии считается «точкой невозврата» в каскаде развития рака желудка. Однако из этого не следует, что такие пациенты уже не нуждаются в эрадикации *HP*. Исследование 2258 пациентов с периодом наблюдения до 15 лет показало: эрадикация *HP* замедляет прогрессирование кишечной метаплазии и снижает риск рака желудка даже у пациентов с дисплазией [25]. Среди пациентов, у которых было проведено успешное эндоскопическое удаление ранней опухоли желудка, но которые остались инфицированными *HP*, риск

метахронного рака желудка колеблется от 1 до 4% в год. Эрадикация *HP* снижает этот риск примерно втрое [26]. Крайне интересные данные получены при проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 470 пациентов, которые подверглись эндоскопической резекции раннего рака желудка или аденомы с дисплазией высокой степени [27]. Из них 194 пациента получали эрадикационную терапию *HP*, 202 – плацебо. Среднее время наблюдения составило 5,9 года. Метахронный рак желудка развился у 14 (7,2%) пациентов в группе, получавшей лечение, и у 27 (13,4%) в группе приема плацебо. Наилучший результат получен в группе, где была достигнута эрадикация *HP*.

Представленные данные подчеркивают, насколько важно оценивать степень и стадию гастрита и наличие кишечной метаплазии для прогнозирования риска развития рака желудка. Для стратификации риска были предложены две гистологические системы стадирования: OLGA и OLGIM [28–30]. Больные с гастритом III–IV стадии по OLGA или OLGIM имеют высокий риск развития рака желудка, и даже после успешной эрадикации *HP* они нуждаются в долгосрочном эндоскопическом наблюдении [17].

Таким образом, доказано, что эрадикация *HP* останавливает прогрессирование повреждения слизистой оболочки желудка на стадии до развития атрофии, следовательно, лечение инфекции наиболее перспективно у пациентов с неатрофическим гастритом. После эрадикации инфекции у больных с атрофией слизистой сохраняется риск развития рака желудка, пропорциональный тяжести атрофического гастрита. Первичная и вторичная профилактика рака начинается с эрадикации *HP* и стратификации риска рака желудка с целью выявления и последующего динамического наблюдения лиц, подверженных более высокому риску, в рамках программы вторичной профилактики [31]. Такой подход поддерживается обновленными Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке (MAPS II) [32].

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Очень важно при диагностике инфекции *HP* ориентироваться на современные методы тестирования, которые имеют высокую чувствительность и специфичность, обладают достаточной точностью. Методы диагностики инфекции *HP* делятся на инвазивные и неинвазивные. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки [33].



Пациентам моложе 30–40 лет с диспепсией в отсутствие тревожных симптомов (желудочно-кишечное кровотечение, анемия, значительная потеря веса, потеря аппетита, дисфагия, семейный анамнез злокачественной опухоли желудочно-кишечного тракта и история рака желудка) может быть предложен неинвазивный тест, положительный результат которого служит основанием для назначения терапии. У пациентов, имеющих высокий риск развития злокачественных новообразований, главным образом семейный анамнез рака желудка или проживание в местах с высокой распространенностью рака желудка, необходимо выполнять эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта [34].

Известно, что длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) людьми, инфицированными *HP*, может способствовать прогрессированию атрофического гастрита в теле желудка [35]. Следовательно, пациентам, которым предполагается длительная терапия ИПП, необходимо провести диагностику и лечение *HP* [14].

Необходимо помнить, что прием антибактериальных препаратов, ИПП, препаратов висмута создает неблагоприятные условия для *HP*, в результате чего происходит трансформация бактерии в кокковую форму, которую сложно диагностировать. Во избежание ложноотрицательных результатов больные в течение месяца перед тестированием не должны принимать антибактериальные и висмутсодержащие препараты, за две недели – ИПП. При длительном приеме ИПП срок их отмены до тестирования остается спорным, так как ни одно исследование не оценивало достаточный период отмены [36]. Прием антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов следует прекратить за 24–48 часов до тестирования по причине вероятности получения ложноотрицательного результата. Использование антацидов не влияет на результаты тестов [37].

Гистологический метод

Гистологический метод является инвазивным и имеет достаточно высокую точность. Чувствительность и специфичность метода достигают 93 и 100% соответственно [38]. Однако на диагностическую точность метода кроме приема ИПП, антибактериальных препаратов и висмута могут влиять и другие факторы, а именно место забора биоптата, размер и количество биоптатов, методы окрашивания и опыт патолога. Получение как минимум двух образцов биопсии из антрального отдела и из тела гарантирует

максимальный диагностический результат. При атрофическом гастрите антрального отдела дополнительная биопсия из тела желудка повышает чувствительность метода на 16,67% по сравнению с единичной биопсией из антрального отдела желудка [39]. В клинической практике предпочтительна окраска по Гимзе, поскольку она проста, высокочувствительна и недорога. С помощью серебрения по Вартину – Старри можно выявить кокковидные формы *HP* [40].

Быстрый уреазный тест

Еще один инвазивный метод – быстрый уреазный тест (БУТ). Он часто используется для диагностики *HP*, в особенности если пациент нуждается в проведении эзофагогастродуоденоскопии. Как правило, забор биоптата для теста проводится из антрального отдела желудка, так как именно в этом отделе определяется самая высокая обсемененность *HP*. Следует помнить, что длительный прием ИПП не только вызывает превращение *HP* в кокковые формы, но также способствует его транслокации из антрального отдела в тело желудка, поэтому БУТ в биоптатах из антрального отдела может оказаться неинформативным. По аналогии с морфологическим исследованием для повышения чувствительности БУТ рекомендуется взятие по крайней мере двух биопсий с нормальных участков слизистой оболочки, одной из антрального отдела желудка и одной из тела. Полученные биоптаты помещаются в тестовый раствор, результат оценивают по изменению цвета индикатора. Среди преимуществ БУТ выделяют его широкую доступность и низкую стоимость. Основным недостатком БУТ следует признать необходимость проведения эзофагогастродуоденоскопии с взятием биоптатов. Положительные тесты предоставляют надежные доказательства инфекции, тогда как отрицательные не могут быть использованы для исключения *HP* и требуют проведения дополнительного тестирования [14, 41].

Необходимо помнить, что в участках кишечной метаплазии *HP* не живет, поэтому для исключения ложноотрицательных результатов как гистологического метода, так и БУТ рекомендуется выполнять забор биоптатов из неизмененных участков слизистой оболочки желудка, избегая очевидных областей кишечной метаплазии.

Неинвазивные методы: ^{13}C -УДТ и SAT

Наиболее точными неинвазивными методами, имеющими высокую чувствительность и специфичность, признаны ^{13}C -УДТ и тест на антиген

HP в стуле (SAT) с моноклональными антителами. Эти тесты рекомендованы пациентам, которые не нуждаются в проведении эзофагогастро-дуоденоскопии [14].

¹³C-УДТ – простой и точный метод, который выявляет активную инфекцию *HP*. Это делает его предпочтительным как для первичной диагностики, так и для контроля лечения. Чувствительность метода составляет 96%, специфичность – 93% [42]. К недостаткам можно отнести стоимость и относительную недоступность в развивающихся странах [36]. Ложноположительные результаты ¹³C-УДТ наблюдаются редко и могут встречаться у пациентов с ахлоргидрией или гипохлоргидрией, что обусловлено гидролизом мочевины иными бактериями, содержащими уреазу; именно поэтому рекомендовано избегать приема ИПП в течение 2 недель перед тестированием. У пациентов, перенесших резекцию желудка, чувствительность и специфичность ¹³C-УДТ снижаются до 79 и 89% соответственно вследствие ускоренной эвакуации тестового раствора из культы желудка. В данном случае предпочтение отдается гистологическому методу [43]. Несмотря на то что ¹³C-УДТ имеет высокую точность в диагностике *HP*, он показал переменный уровень точности у детей, главным образом младшего возраста (< 6 лет) [44]. Наиболее эффективным неинвазивным тестом для первичной диагностики и контроля эрадикации *HP* у детей является SAT с использованием моноклональных антител [45]. Причиной ложноотрицательных результатов при использовании SAT может быть запор, который способствует неравномерному распределению антигена в каловых массах и его разрушению, желудочно-кишечное кровотечение и низкая колонизация желудка *HP*, что создает низкую концентрацию его антигенов в фекалиях [46].

Серологический метод

Серологическое тестирование с определением уровня антител иммуноглобулина класса G (IgG) – наиболее доступный малоинвазивный тест, служащий для диагностики инфекции *HP*. Серологическое тестирование можно использовать для эпидемиологических исследований и скрининга больших групп населения в местах с высоким уровнем распространенности *HP*, однако в местах с низким уровнем распространенности инфекции (менее 30%) данный метод не рекомендуется, так как вероятность диагностики истинной инфекции будет ниже. Необходимо помнить, что антитела к *HP* сохраняются в течение неопределенного периода времени и не

позволяют дифференцировать ранее перенесенную инфекцию от настоящей, поэтому серологические методы бесполезны для контроля эрадикации после завершения лечения. Серологический тест можно использовать для диагностики *HP* в случае невозможности отменить ИПП при условии, что ранее пациент не получал эрадикационную терапию [14].

«Хелик-тест»

В России для диагностики *HP* и контроля эрадикации используют дыхательный тест с немочевой мочевиной («Хелик-тест»). Однако этот тест обладает низкой чувствительностью (78%) и специфичностью (62%) [47]. Низкая специфичность теста и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают его использование в первичной диагностике инфекции и контроле эффективности эрадикации *HP* [48].

Ситуация с методами диагностики *Helicobacter pylori* в России

Согласно данным Европейского регистра по лечению *HP* (European Registry on *H. pylori* Management – Hp-EuReg), в Европе для первичной диагностики *HP* инвазивные методы используются в 73,6%, в основном это гистологический метод и БУТ. Только в 26,4% используются неинвазивные методы (¹³C-УДТ, SAT) и менее чем в 2% – серологический метод. Для контроля эффекта эрадикационной терапии на первый план выходят неинвазивные тесты (в 66% – ¹³C-УДТ, в 26% – SAT), из инвазивных методов в 12% случаев применяется гистологический. Серологический метод и БУТ используются в 1,1 и 0,96% соответственно [49]. В Российской Федерации для первичной диагностики *HP* применяется гистологический (37,7%), быстрый уреазный тест (29,2%) и серологический метод (29,7%), для контроля эрадикации чаще всего используют SAT (31,3%), ¹³C-УДТ (23,4%) и гистологический метод (23,3%) [50].

Значительной проблемой представляется несоблюдение врачами рекомендаций по диагностике и лечению *HP*. Одна из распространенных ошибок – применение для контроля эффективности эрадикации серологического метода (определение антител к *HP* в крови). По данным наблюдательного исследования «ПАРАД», этот метод для контроля эрадикации применялся в 17,8% случаев. Кроме того, контроль эффективности лечения проводился менее чем через 4 недели после окончания терапии в 62,3% случаев, что также является серьезным отклонением от рекомендаций [51].

Сводная характеристика методов диагностики *Helicobacter pylori* [33]

Метод	Инвазивный метод	Неинвазивный метод	Влияние приема антибиотиков, ИПП, препаратов висмута	Подходит для первичной диагностики	Подходит для контроля эрадикации	Выявление уреазной активности	Специфичность, %	Чувствительность, %
Антитела к <i>HP</i> IgG в крови	-	+	-	+	-	-	90–100	61–95
Морфологическое исследование	+	-	+	+	+	-	93–94	95
Цитологическое исследование	+	-	+	+	+	-	100	80–90
Бактериологическое исследование	+	-	+	+	+	-	98	76–90
БУТ	+	-	+	+	-	+	90	75–90
¹³ C-уреазный дыхательный тест	-	+	+	+	+	+	95–97,5	93,2–100
¹⁴ C- уреазный дыхательный тест	-	+	+	+	+	+	95–97,5	93,2–100
SAT	-	+	+	+	+	-	92,8	93,1

HP – *Helicobacter pylori*, SAT – антиген *HP* в стуле, БУТ – быстрый уреазный тест, ИПП – ингибиторы протонной помпы

Анализ данных российских пациентов, внесенных в Hp-EuReg, свидетельствует, что с целью контроля эффективности терапии серологический тест использовался в 8,2 и 6,1% случаев в 2013 и 2018 гг. соответственно. У 28% пациентов, завершивших лечение, контроль эрадикации не проводился. Важно понимать, что контрольный тест необходим как для оценки достижения цели лечения инфекционного заболевания у конкретного пациента, так и для сбора адекватной информации об эффективности назначаемых схем лечения в данном регионе [52].

Таким образом, для первичной диагностики *HP* могут быть использованы как инвазивные, так и неинвазивные методы. Предпочтение стоит отдавать неинвазивному методу, если он доступен и клиническая ситуация не требует проведения эзофагогастродуоденоскопии. При выборе метода диагностики необходимо учитывать его чувствительность и специфичность, зависимость результата от приема лекарственных препаратов (ИПП, антибиотики, висмут) (таблица). Для оценки эффективности эрадикационной терапии тестирование необходимо проводить не ранее чем через 4–6 недель после окончания терапии,

серологический метод и БУТ в данном случае использоваться не должны [14].

Эффективность схем эрадикации *Helicobacter pylori* в России

При обсуждении проблем лечения инфекции *HP* важно понимать, что рекомендованный порог эффективности схем эрадикации составляет не менее 90% [53]. Основной причиной снижения эффективности стандартной тройной терапии служит резистентность *HP* к кларитромицину. В регионах с низким уровнем первичной устойчивости к кларитромицину (< 15%) показана тройная терапия или квадротерапия с висмутом. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (> 15%) либо если пациент принимал макролиды в анамнезе или ситуация по антибиотикорезистентности в регионе неизвестна, в качестве первой линии лечения не следует использовать стандартную тройную терапию. Длительность тройной терапии с кларитромицином следует увеличить до 14 дней, если эффективность более короткой терапии не доказана локальными исследованиями. Для повышения эффективности терапии первой линии



рекомендуется использовать ИПП в двойной дозе и добавлять к терапии висмутсодержащие препараты [14, 54].

Согласно данным Hp-EuReg, уровень эрадикации по ИТТ (англ. intention-to-treat – анализ всех пациентов, начавших терапию) при использовании терапии первой линии с добавлением висмута в течение 10 дней составляет 79% (95% ДИ 76–83%); 14-дневный прием позволяет достичь эрадикации в 92% (95% ДИ 90–95%) [49]. Недавно опубликован анализ данных 2906 пациентов Hp-EuReg, внесенных российскими центрами регистра с 2013 г. по февраль 2018 г. Основной схемой лечения остается тройная терапия (ИПП, кларитромицин, амоксициллин), которая назначается в 62,8–68,9% случаев. Доминирует 10-дневный курс эрадикации *HP* (60,8%), а в 10,2% назначается 7-дневная терапия. Режим 14-дневной терапии врачи используют лишь в 29% случаев. Эффективность 7-дневной тройной терапии у пациентов, завершивших прием препаратов по РР (англ. per-protocol – анализ пациентов, которые полностью закончили терапию), составила 75%. Эффективность 10- и 14-дневной тройной терапии по РР была 79 и 85% соответственно, что не достигает рекомендованного уровня в 90%. При анализе пациентов, начавших терапию ИТТ, показатели были значительно ниже: 7-дневная – 64%, 10-дневная – 59%, 14-дневная – 66%. Частота назначения тройной терапии, усиленной добавлением висмута трикалия дицитрата, за последние 5 лет возросла с 28,4 до 35,8%. Эффективность данной схемы РР при 7-дневном приеме составила 77%, при 10-дневном – 92%, при 14-дневном – 96%. При анализе ИТТ эффективность

данных режимов была 53, 80 и 89% соответственно [52]. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными о преимуществах добавления висмута к тройной терапии [55–58].

Результатом частого использования недостаточно эффективных режимов лечения (7- и 10-дневная тройная терапия без добавления висмута) стала низкая средняя частота эрадикации в России. По данным ¹³С-УДТ, у 1217 пациентов (возраст 14–83 года, мужчин – 467, женщин – 750) из всех федеральных округов Российской Федерации средняя эффективность эрадикации составила 74,3% [59].

Заключение

HP – наиболее важный фактор риска развития рака желудка. Получены убедительные данные о том, что эрадикация *HP* позволяет снизить этот риск, а также риск повторного развития рака желудка после его эндоскопической резекции. Наиболее эффективна первичная профилактика рака желудка при проведении эрадикации до развития атрофического гастрита. После успешной эрадикации *HP* у людей с тяжелым атрофическим гастритом (стадия III–IV по OLGA/OLGIM) необходима вторичная профилактика рака путем динамического эндоскопического наблюдения. Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции *HP* и высокой частотой возникновения рака желудка, что определяет необходимость использования точных диагностических тестов для выявления и контроля эффективности эрадикации *HP*, а также применения эффективных схем лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Интернет]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Доступно на: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
4. Liou JM, Lee YC, El-Omar EM, Wu MS. Efficacy and Long-Term Safety of *H. pylori* Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5). pii: E593. doi: 10.3390/cancers11050593.
5. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700–13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
6. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):664–74. doi: 10.1038/nrgastro.2014.143.
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.



8. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
9. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
10. Plavnik R, Nevmerzhijskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter.* 2018;23(S1):24.
11. Бордин ДС, Плавник РГ, Невмержицкий ВИ, Буторова ЛИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Войнован ИН, Эмбутниекс ЮВ. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):40–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
12. Бакулина НВ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Ильчишина ТА. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;12(148):20–4.
13. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; 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.
15. Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection with healthy subjects in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 Suppl 4:16–9. doi: 10.1111/jgh.12795.
16. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol.* 2018;9:5. doi: 10.3389/fmicb.2018.00005.
17. Cheung KS, Leung WK. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(5):115–23. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
18. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719–31.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.040.
19. Horridge DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MH. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathog Dis.* 2017;75(8). doi: 10.1093/femspd/ftx113.
20. Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(10):1604–17. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x.
21. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.
22. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):435–45. doi: 10.1007/s10120-018-0876-0.
23. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):166–75. doi: 10.1007/s10120-015-0462-7.
24. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011;83(4):253–60. doi: 10.1159/000280318.
25. Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7). pii: dju116. doi: 10.1093/jnci/dju116.
26. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2014;19(4):243–8. doi: 10.1111/hel.12146.
27. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Park B, Nam BH. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1085–95. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
28. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P, Nakajima S, Sipponen P, Sung J, Weinstein W, Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
29. Бордин ДС, Машарова АА, Хомерики СГ. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(5):99–106.
30. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):579–87. doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.
31. Бордин ДС, Бяхов МЮ, Федуленикова ЛВ. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка. *Злокачественные опухоли.* 2014;2(9):30–6.
32. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hoof JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–88. doi: 10.1055/a-0859-1883.
33. Бордин ДС, Войнован ИН, Колбасников СВ, Эмбутниекс ЮВ. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2018;90(12):133–9. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020.
34. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
35. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol.* 2015;6:412. doi: 10.3389/fmicb.2015.00412.
36. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, Gaiani F, Manfredi M, Leandro G, Fornaroli F, Di Mario F, De' Angelis GL. Non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*: state of the art. *Acta Biomed.* 2018;89(8 Suppl):58–64. doi: 10.23750/abm.v89i8-5.7910.
37. Lee YC, Tseng PH, Liou JM, Chen MJ, Chen CC, Tu CH, Chiang TH, Chiu HM, Lai CF, Ho JC, Wu MS. Performance of a one-step fecal sample-based test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in primary care and mass screening settings. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(12):899–907. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.014.
38. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
39. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background



- of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:182. doi: 10.1186/1471-230X-12-182.
40. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11221–35. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.
41. Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J Adv Res.* 2018;13:51–7. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
42. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajjahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
43. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(4):285–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4cd.
44. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2011;16(4):327–37. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x.
45. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):718–28. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182077d33.
46. Kuloğlu Z, Kansu A, Kırşacıoğlu CT, Ustündağ G, Aysev D, Ensari A, Küçük NO, Girgin N. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and ¹⁴C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62(4):351–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.006.
47. Маев ИВ, Сайфутдинов РГ, Самсонов АА, Гречушников ВБ. Результаты открытого мультицентрового исследования эффективности дыхательных тестов в диагностике *H. pylori*. *Дневник казанской медицинской школы.* 2013;(5):21–3.
48. Агеева ЕА, Харитоновна ТИ, Гуляко ЛФ, Зайнуллина ЗУ, Васильева АВ, Воробьева ВА, Никитин ОН. Диагностические возможности уреазного дыхательного (Хелик) теста в оценке эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2010;(4):12–5.
49. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, Zakharova NV, Sarsenbaeva AS, Bujanda L, Perez-Aisa Á, Vologzhanina L, Zaytsev O, Ilchishina T, Coba C, Lasala JP, Alekseenko S, Modolell I, Molina-Infante J, Ruiz-Zorrilla Lopez R, Alonso-Galan H, Moreno NF, Hinojosa J, Santaella I, Varela P, Gonzalez-Cordero PL, Barrio J, Dominguez-Jimenez JL, Nuñez O, Alcedo J, Nyssen OP, Caldas M, Donday MG, Shvets O, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 10. pii: S1542-3565(19)30369-6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048. [Epub ahead of print].
50. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Вологжанина ЛГ, Ильчишина ТА, Войнован ИН, Сарсенбаева АС, Алексеев СА, Зайцев ОВ, Абдулхаков РА, Осипенко МФ, Ливзан МА, Цуканов ВВ, Бурков СГ, Бакулина НВ, Дехнич НН, Тарасова ЛВ, Плотникова ЕЮ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Барышникова НВ, Бутов МА, Колбасников СВ, Пахомова АЛ, Жесткова ТВ, Барановский АЮ, Абдулхаков СР, Агеева ЕА, Лялюкова ЕА, Васютин АВ, Голубев НН, Савилова ИН, Морковкина ЛВ, Кононова АГ, Megraud F, O'morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив.* 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
51. Лазебник ЛБ, Бордин ДС. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД». *Вестник практического врача.* 2014;3(3):31–42.
52. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Вологжанина ЛГ, Ильчишина ТА, Войнован ИН, Сарсенбаева АС, Зайцев ОВ, Алексеев СА, Абдулхаков РА, Дехнич НН, Осипенко МФ, Ливзан МА, Цуканов ВВ, Бурков СГ, Бакулина НВ, Плотникова ЕЮ, Тарасова ЛВ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Барышникова НВ, Бутов МА, Колбасников СВ, Пахомова АЛ, Жесткова ТВ, Барановский АЮ, Абдулхаков СР, Агеева ЕА, Лялюкова ЕА, Васютин АВ, Голубев НН, Савилова ИВ, Морковкина ЛВ, Кононова АГ, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.
53. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):177–86.e3; discussion e12–3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
54. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Авалуева ЕБ, Ардатская МД, Ахмедов ВА, Бордин ДС, Бурков СГ, Бутов МА, Голованова ЕВ, Голофеевский ВЮ, Гриневич ВБ, Джулай ГС, Добрица ВП, Еремина ЕЮ, Жигалова ТН, Иваников ИО, Исаков ВА, Казюлин АН, Калинин АВ, Козлова ИВ, Комиссаренко ИА, Корниенко ЕА, Корочанская НВ, Курилович СА, Кучерявый ЮА, Ли ЕД, Ли ИА, Левченко СВ, Ливзан МА, Логинов АФ, Лоранская ИД, Маев ИВ, Максимов ВА, Миллер ДА, Минушкин ОН, Низов АА, Орешко ЛС, Осипенко МФ, Пальцев АИ, Пасечников ВД, Радченко ВГ, Рустамов МН, Саблин ОА, Сагынбаева ВЭ, Сайфутдинов РГ, Самсонов АА, Сарсенбаева АС, Селиверстов ПВ, Симаненков ВИ, Ситкин СИ, Старостин БД, Суворов АН, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Успенский ЮП, Хлынова ОВ, Хомерики НМ, Хомерики СГ, Цуканов ВВ, Чернин ВВ, Чернышев АЛ, Шархун ОО, Щербаков ПЛ, Яковенко ЭП. 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.
55. Бордин ДС, Янова ОБ, Войнован ИН, Шапошникова НА, Оробей ЮА, Березина ОИ, Ковалева ОИ, Калашникова НГ, Дубцова ЕА. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs джозамицин. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(51):6–10.
56. Маев ИВ, Самсонов АА, Коровина ТИ, Гречушников ВБ, Андреев НГ. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(8):92–7.
57. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010;15(3):233–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.
58. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut.* 2015;64(11):1715–20. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309900.
59. Plavnik R, Nevmerzhtskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulovala M, Bordin D. The effectiveness of eradication therapy in Russia. *Helicobacter.* 2018;23(S1):37–8.



References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: Hertsen FMRC MH RF; 2018. 250 p. Available from: http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. Russian.
- Liou JM, Lee YC, El-Omar EM, Wu MS. Efficacy and Long-Term Safety of H. pylori Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel).* 2019;11(5). pii: E593. doi: 10.3390/cancers11050593.
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700–13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
- McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(11):664–74. doi: 10.1038/nrgastro.2014.143.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
- Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18): 5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
- Plavnik R, Nevmerzhtskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia. *Helicobacter.* 2018;23(S1):24.
- Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhtskiy VI, Butorova LI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Voynovan IN, Embutnieks IV. Prevalence of Helicobacter pylori among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):40–9. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.
- Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of helicobacter pylori infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;12(148):20–4. Russian.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; 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.
- Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of Helicobacter pylori infection with healthy subjects in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 Suppl 4:16–9. doi: 10.1111/jgh.12795.
- Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol.* 2018;9:5. doi: 10.3389/fmicb.2018.00005.
- Cheung KS, Leung WK. Risk of gastric cancer development after eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(5): 115–23. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
- Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719–31.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.040.
- HorrIDGE DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MH. Outer inflammatory protein a (OipA) of Helicobacter pylori is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathog Dis.* 2017;75(8). doi: 10.1093/femspd/ftx113.
- Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(10):1604–17. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x.
- Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.
- Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):435–45. doi: 10.1007/s10120-018-0876-0.
- Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19(1): 166–75. doi: 10.1007/s10120-015-0462-7.
- Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011;83(4):253–60. doi: 10.1159/000280318.
- Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7). pii: dju116. doi: 10.1093/jnci/dju116.
- Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2014;19(4):243–8. doi: 10.1111/hel.12146.
- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Park B, Nam BH. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1085–95. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P, Nakajima S, Sipponen P, Sung J, Weinstein W, Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–8. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.030.
- Bordin DS, Masharova AA, Homeriki SG. Chronic gastritis: a modern look at the old problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(5):99–106. Russian.
- Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):579–87. doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.
- Bordin DS, Byakhov MYu, Fedulenkova LV. "Serological biopsy" and gastric cancer screening. *Malignant Tumours.* 2014;2(9):30–6. Russian.
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade



- Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4): 365–88. doi: 10.1055/a-0859-1883.
33. Bordin DS, Voynovan IN, Kolbasnikov SV, Embutnieks YuV. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2018;(12):133–9. Russian. doi: 10.2644/2/00403660.2018.12.000020.
34. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
35. Mukaiho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fmicb.2015.00412.
36. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, Gaiani F, Manfredi M, Leandro G, Fornaroli F, Di Mario F, De' Angelis GL. Non-invasive tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8 Suppl):58–64. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7910.
37. Lee YC, Tseng PH, Liou JM, Chen MJ, Chen CC, Tu CH, Chiang TH, Chiu HM, Lai CF, Ho JC, Wu MS. Performance of a one-step fecal sample-based test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in primary care and mass screening settings. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(12):899–907. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.014.
38. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015;3(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
39. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. doi: 10.1186/1471-230X-12-182.
40. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221–35. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.
41. Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J Adv Res*. 2018;13:51–7. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
42. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
43. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):285–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4cd.
44. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011;16(4):327–37. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x.
45. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):718–28. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182077d33.
46. Kuloğlu Z, Kansu A, Kırşacıoğlu CT, Ustündağ G, Aysev D, Ensari A, Küçük NO, Girgin N. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(4):351–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.006.
47. Maev IV, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Grechushnikov VB. Results of open multicentre study of breathing test effectiveness in H. pylori diagnostics. *Journal of Kazan Medical School*. 2013;(5):21–3. Russian.
48. Ageeva EA, Kharitonova TI, Gulyako LF, Zaynulina ZU, Vasilieva AV, Vorobieva VA, Nikitin ON. Diagnostic possibilities of urea breath-test (Helic) assessing eradication from *Helicobacter pylori*-infection. *Far East Medical Journal*. 2010;(4):12–5. Russian.
49. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, Zakharova NV, Sarsenbaeva AS, Bujanda L, Perez-Aisa Á, Vologzhanina L, Zaytsev O, Ilchishina T, Coba C, Lasala JP, Alekseenko S, Modolell I, Molina-Infante J, Ruiz-Zorrilla Lopez R, Alonso-Galan H, Moreno NF, Hinojosa J, Santaella I, Varela P, Gonzalez-Cordero PL, Barrio J, Dominguez-Jimenez JL, Nuñez O, Alcedo J, Nyssen OP, Caldas M, Donday MG, Shvets O, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 10. pii: S1542-3565(19)30369-6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048. [Epub ahead of print].
50. Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Alekseenko SA, Zaitsev OV, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Livzan MA, Tsukanov VV, Burkov SG, Bakulina NV, Dekhnich NN, Tarasova LV, Plotnikova EYu, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Baryshnikova NV, Butov MA, Kolbasnikov SV, Pakhomova AL, Zhestkova TV, Baranovskii AYU, Abdulkhakov SR, Ageeva EA, Lyalyukova EA, Vasyutin AV, Golubev NN, Savilova IV, Morkovkina LV, Kononova AG, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.
51. Lazebnik LB, Bordin DS. Diagnostics and treatment of diseases, associated with *Helicobacter pylori*, in actual clinical practice: results of "PARAD" observational program. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2014;3(3):31–42. Russian.
52. Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaitsev OV, Alekseenko SA, Abdulkhakov RA, Dehnich NN, Osipenko MF, Livzan MA, Tsukanov VV, Burkov SG, Bakulina NV, Plotnikova EYu, Tarasova LV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Baryshnikova NV, Butov MA, Kolbasnikov SV, Pakhomova AL, Zhestkova TV, Baranovsky AYU, Abdulkhakov SR, Ageeva EA, Lyalyukova EA, Vasyutin AV, Golubev NN, Savilova IV, Morkovkina LV, Kononova AG, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156. Russian.
53. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177–86.e3; discussion e12–3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
54. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avaluyeva EB, Ardatskaya MD, Akhmedov VA, Bordin DS, Burkov SG, Butov MA, Golovanova EV, Golofeyevskiy VYu, Grinevich VB, Dzhulay GS, Dobritsa VP, Eremina EYu, Zhigalova TN, Ivanikov IO, Isakov VA, Kazyulin AN, Kalinin AV, Kozlova IV, Komissarenko IA, Kornienko EA, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Kucheryavyy YuA, Li ED, Li IA, Levchenko SV, Livzan MA, Loginov AF, Loranskaya ID, Mayev IV, Maksimov VA, Miller DA, Minushkin ON, Nizov AA, Oreshko LS, Osipenko MF, Pal'tsev AI, Pasechnikov VD, Radchenko VG, Rustamov MN, Sablin OA, Sagynbayeva VE, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Sarsenbayeva AS, Seliverstov PV, Simanenko VI, Sitkin SI, Starostin BD, Suvorov AN, Tarasova LV, Tkachev AV, Uspenskiy YuP, Khlynova OV, Khomeriki NM, Khomeriki SG, Tsukanov VV, Chernin VV, Chernyshev AL, Sharkhun OO, Scherbakov PL, Yakovenko EP. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement).



Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;2(138):3–21. Russian.

55. Bordin DS, Yanova OB, Voynovan IN, Shaposhnikova NA, Orobey YuA, Berezina OI, Kovaleva OI, Kalashnikova NG, Dubtsova YeA. Efficacy and Safety of Triple Anti-Helicobacter Bismuth-Containing Therapy: Clarithromycin vs Josamycin. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(51):6–10. Russian.

56. Maev IV, Samsonov AA, Korovina TI, Grechushnikov VB, Andreev NG. Bismuth

tripotassium dicitrate increases the effectiveness of H. pylori first-line treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(8):92–7. Russian.

57. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010;15(3):233–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.

58. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015;64(11):1715–20. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309900.

59. Plavnik R, Nevmerzhiyskiy V, Embutniex Yu, Voynovan I, Kondrasheva E, Abdulova M, Bordin D. The effectiveness of eradication therapy in Russia. *Helicobacter*. 2018;23(S1): 37–8.

Helicobacter pylori as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy

I.N. Voynovan¹ • Yu.V. Embutnieks¹ • D.V. Mareeva¹ • S.V. Kolbasnikov² • D.S. Bordin^{1,2,3}

Russia is a country with a high prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) infection, a high incidence of gastric cancer, and its late diagnosis. HP infection has been recognized as the leading manageable risk factor for gastric cancer. Accurate diagnostic tests must be used to identify and control the effectiveness of HP eradication, and effective schemes must be implemented for HP eradication. The aim of this article was to analyze the latest consensus documents, systematic reviews and meta-analyses that reflected the role of HP as a risk factor for the development of gastric cancer, as well as measures for the risk reduction. We describe in detail the diagnostic methods for HP infection, provide data on their use in the Russian Federation, and analyze the efficacy of eradication regimens. In all HP-infected individuals, HP leads to chronic inflammation in the gastric mucosa and launches a precancerous cascade (Correa's cascade). The risk of gastric cancer increases with severe atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia. Primary prevention of gastric cancer is most effective if the eradication is performed before atrophic gastritis develops. The available consensus documents underline the importance of HP infection identification by accurate diagnostics at this stage of

chronic gastritis. In Russia, the primary HP diagnosis is based on histology (37.7%), rapid urease test (29.2%), and serology (29.7%). HP stool antigen test (31.3%), ¹³C-urea breath test (23.4%) and the histological method (23.3%) are most often used to control eradication. Currently, the first line of eradication therapy is recommended as triple therapy with clarithromycin prescribed for 14 days. It is recommended to use double dose of proton pump inhibitors and bismuth to increase the effectiveness of this scheme. A 14-days triple regimen enhanced by bismuth has been recommended as the first-line therapy in the Russian Federation.

Key words: gastric cancer, gastric precancerous lesions, risk factors, *Helicobacter pylori*, diagnostic methods, eradication

For citation: Voynovan IN, Embutnieks YuV, Mareeva DV, Kolbasnikov SV, Bordin DS. *Helicobacter pylori* as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):535–47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052.

Received 19 August 2019; accepted 2 October 2019; published online 22 October 2019

Irina N. Voynovan – Junior Research Fellow, Division of Pathology of Upper Digestive Tract¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5584-8514>. E-mail: i.voynovan@mknc.ru

Yuliya V. Embutnieks – MD, PhD, Head of the Division of Pathology of Upper Digestive Tract¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>. E-mail: y.embutnieks@mknc.ru

Dariya V. Mareeva – MD, PhD, Gastroenterologist, Clinical and Diagnostic Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-8482>. E-mail: dmareeva@mail.ru

Sergey V. Kolbasnikov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-0457>. E-mail: kabinet208@mail.ru

Dmitry S. Bordin – MD, PhD, Head of Division of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract¹; Professor of Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies²; Professor of Chair of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992> ✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 95 51. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

² Tver State Medical University; 4 Sovetskaya ul., Tver, 170100, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation