

Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами?

А.Е. Каратеев¹, Е.В. Мороз², А.В. Цурган¹, Н.В. Гонтаренко¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, Российская Федерация

² ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», г. Москва, Российская Федерация

Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers?

A.Ye. Karateyev¹, Ye.V. Moroz², A.V. Tsurgan¹, N. V. Gontarenko¹

¹ Federal state government-financed scientific institution «Nasonova research institute of rheumatology», Moscow, the Russian Federation

² Federal state government institution «Burdenko main military clinical hospital», Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить данные о целесообразности проведения эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Основные положения. Согласно положениям Маастрихтского консенсуса 2012 г., инфекция *H. pylori* и прием НПВП — основные и независимые этиологические факторы пептической язвы и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако точных данных о взаимном влиянии *H. pylori* и НПВП на развитие патологии ЖКТ нет. Этот вопрос имеет принципиальное значение, поскольку большая часть больных (в России — более 50%), нуждающихся в приеме

Aim of review. To present rational on expediency of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication for erosions and ulcers that develop on the background of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) therapy.

Summary. According to the data of Maastricht consensus (2012), *H. pylori* infection and NSAIDs are the two major independent etiological factors of peptic ulcer development and upper gastro-intestinal bleeding. However the effect of *H. pylori* and NSAIDs on gastrointestinal diseases remains uncertain. This is a crucial question as the most of patients (in the Russian population over 50%), that require NSAIDs and low doses of aspirin (LDA) are infected by *H. pylori*. According to series of studies, *H. pylori* is significantly more common in patients with NSAID-related gastropathy. *H. pylori*

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Мороз Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Цурган Анастасия Васильевна — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Контактная информация: tsurgan89@mail.ru; 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А

Tsurgan Anastasia V. — Nasonova research institute of rheumatology. Contact information: tsurgan89@mail.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34A.

Гонтаренко Наталья Васильевна — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Поступила: 31.03.2016/Received: 31.03.2016

НПВП и низких доз аспирина (НДА), инфицированы *H. pylori*. Согласно результатам серии исследований, *H. pylori* достоверно чаще выявляют у больных с НПВП-гастропатией. Эрадикация *H. pylori* способна снизить риск развития патологии ЖКТ, если ее проводят до назначения НПВП. В то же время тяжелые осложнения заболеваний ЖКТ часто возникают и в отсутствие этой инфекции, при этом эрадикация *H. pylori* у больных с НПВП-индуцированными язвами и кровотечениями не обеспечивает существенного снижения риска возникновения рецидивов этой патологии при продолжении приема НПВП. При анализе результатов серии масштабных исследований, проведенных с целью оценки безопасности НПВП, не отмечено существенного различия в частоте развития «эндоскопических» язв в группах, включавших больных, инфицированных *H. pylori*, и в группах, в которые входили только неинфицированные больные. На основании имеющихся данных можно сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к проведению антигеликобактерной терапии у лиц, нуждающихся в приеме НПВП и НДА.

Заключение. Тестирование на *H. pylori* и эрадикация могут быть показаны при развитии тяжелых осложнений (язва, кровотечение), однако их не следует использовать в рутинной практике при лечении пациентов, у которых риск возникновения осложнений невысок. В любом случае эрадикация *H. pylori* не отменяет необходимости применения других методов профилактики НПВП-гастропатии: использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 и назначения ИПП с профилактической целью.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, низкие дозы аспирина, НПВП-гастропатия, язва, кровотечение, профилактика, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):5-17
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17

Любое врачебное назначение должно быть хорошо обосновано. Назначая пациенту тот или иной препарат либо метод лечения, врач должен четко понимать, какой результат он рассчитывает получить. Это может быть непосредственная польза для больного — предотвращение прогрессирования болезни, в идеальном случае полное излечение или значимое уменьшение выраженности симптомов, коррекция нарушения функции и повышение качества жизни. Нередко рекомендованное врачом лечение не дает быстрого эффекта, но направлено на перспективу, его цель — предотвращение опасных осложнений патологического процесса (например, контроль бессимптомного повышения артериального давления, остеопороза, гипергликемии и т.д.) или

eradication is capable to decrease the risk of gastrointestinal diseases if carried out prior to NSAIDs prescription. At the same time, severe complicated forms of gastrointestinal diseases are common in *H. pylori*-negative patients, and *H. pylori* eradication in patients with NSAID-associated ulcers or ulcer bleeding does not provide essential decrease in recurrence rate at ongoing NSAID intake. In the analysis of large-scale NSAID safety studies no significant difference in endoscopic ulcer rate in the groups of *H. pylori*-infected and *H. pylori*-negative patients were detected. Available data allow to conclude that anti-*H. pylori* therapy requires differential approach in patients with indications for NSAID and LDA treatment.

Conclusion. Diagnostics of *H. pylori* infection and eradication is indicated at development of severe complications (ulcer, bleeding), however they should not be used in routine practice at treatment in patients with low risk of complications. Anyway, *H. pylori* eradication does not eliminate necessity of other methods for NSAID gastropathy prophylaxis: application of COX-2 selective inhibitors and PPI preventive prescription.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, low doses of aspirin, NSAID gastropathy, ulcer, bleeding, prophylaxis, *Helicobacter pylori*, eradication.

For citation: Karateyev A.Ye., Moroz Ye.V., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 6(26):5-17 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17

нежелательных реакций лекарственной терапии. Однако иногда предписания врача определяются соображениями, далекими от логики и знаний. Это назначения, обусловленные необходимостью *формального соблюдения* определенных стандартов лечения, а иногда традиций, характерных для конкретной медицинской школы или даже отдельной клиники. Польза от такого лечения может быть сомнительной, а риск возможных осложнений в случае применения сильнодействующих средств — неоправданным.

В настоящем обзоре предлагается обсудить один из сложных вопросов медицинской практики — целесообразность проведения антигеликобактерной терапии для лечения и профилактики поражения верхних отделов *желудочно-кишеч-*

ного тракта (ЖКТ), обусловленного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Известно, что в настоящее время использование НПВП и низких доз аспирина (НДА) рассматривают как важнейший этиологический фактор развития патологии пищеварительной системы. Вследствие повсеместного применения НПВП, наиболее популярного класса анальгетиков, и аспирина — самого дешевого и достаточно эффективного лекарственного средства для профилактики сосудистых тромбозов, проблема лекарственного поражения ЖКТ стала поистине глобальной [1–3].

В развитых странах на фоне снижения частоты развития язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), осложнения, вызванные НПВП и НДА, уверенно выходят на первый план среди причин развития угрожающей жизни патологии ЖКТ, прежде всего кровотечений [4, 5]. В качестве примера можно привести результаты недавно проведенного исследования «Prometeo», в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности кровотечений из ЖКТ (не связанных с варикозным расширением вен) у 1413 больных. Аспирин или другие НПВП были использованы при лечении более чем половины больных — 52,4%, при этом подавляющее большинство эпизодов кровотечения было связано с язвами желудка (29,6%) или двенадцатиперстной кишки (ДПК; 36,2%), реже — с эрозиями (10,9%). При кровотечении из ЖКТ гемотрансфузия потребовалась 43,9% больным, оперативное вмешательство — 14,3%, кровотечение вызвало геморрагический шок у 9,3% больных и стало причиной смерти 4% больных [6].

Интересные данные были получены японскими учеными, которые сравнили две группы пациентов, перенесших кровотечение из ЖКТ в 2002–2007 гг. ($n=363$) и 2008–2013 гг. ($n=356$). Они отметили различие в этиологии этого опасного осложнения. Если 10 лет назад инфекцию *H. pylori* диагностировали значительно чаще, чем в более поздний период, — у 71,6 и 57,9% пациентов соответственно ($p < 0,001$), то в отношении приема НПВП ситуация оказалась обратной: их принимали 39,9 и 48,6% пациентов соответственно ($p=0,02$) [7].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что при лечении НПВП риск возникновения тяжелых осложнений заболеваний ЖКТ увеличивается в 4–8 раз. Кровотечения и перфорации возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и становятся причиной их смерти в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые поражения органов ЖКТ занимают важное место в структуре причин смерти больных с заболеваниями суставов и позвоночника [1, 4, 5]. По данным датских ученых,

умирает каждый 10-й больной с кровотечением и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ, возникшими на фоне терапии НПВП [8, 9].

Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучали безопасность НПВП или профилактическую эффективность «гастропротекторов», язвы желудка и/или ДПК выявлены у 15–40% больных, регулярно принимающих неспецифические НПВП (н-НПВП) [1]. В исследовании, проведенном в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (1996–2006 гг.), язвы желудка и/или ДПК диагностированы у 763 (12,5%) из 6103 больных с различными ревматическими заболеваниями, получавших НПВП [10].

Развитие патологии верхних отделов ЖКТ на фоне терапии НПВП определяется в первую очередь системным действием этих препаратов, связанным с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и снижением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Это приводит к существенному снижению защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ и способствует ее повреждению естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Кроме того, негативное влияние НПВП может быть обусловлено снижением агрегации тромбоцитов и ухудшением капиллярного кровотока в слизистой оболочке, блокадой ферментных систем митохондрий эпителиальных клеток и уменьшением синтеза окиси азота (NO), усилением клеточного апоптоза, повышением желудочной секреции и замедлением процессов репарации, связанным с подавлением активности фермента ЦОГ-2. Последний механизм вызывает особый интерес, поскольку может объяснять повышение риска развития кровотечений из ЖКТ при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 — коксибов [1].

Роль *H. pylori* в развитии «банальной» (нелекарственной) пептической язвы желудка и ДПК, а также ее опасных осложнений — кровотечения и перфорации — не вызывает сомнений. Четко доказана связь между инфекцией *H. pylori* и такими заболеваниями ЖКТ, как хронический гастрит, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома. При наличии этой патологии абсолютно показаны проведение тестирования на *H. pylori* и в случае положительного результата — эрадикация этого микроорганизма как основной и весьма эффективный метод этиотропной терапии [11–13].

Также обсуждается связь этой инфекции с широким спектром других болезней человека, к которым относят колоректальный рак, железодефицитную анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, заболевания кожи (розацеа, хроническое пруриго, уртикарные высыпания, псориаз), патологию беременности, болезни глаз, нейрогенеративные заболевания, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь лег-

ких, кардиоваскулярные заболевания, в том числе атеросклероз, аутоиммунные нарушения. Правда, необходимость проведения антигеликобактерной терапии при этих болезнях пока не определена [13].

Следует отметить, что *H. pylori* — самый распространенный возбудитель бактериальной инфекции в современной популяции. Считается, что этим микроорганизмом инфицированы более половины жителей Земли. Распространенность *H. pylori* в разных странах существенно различается: она не превышает 20–30% в США и Западной Европе и достигает 90% в некоторых государствах африканского континента [11–13].

Российская популяция относится к этническим группам с высокой обсемененностью *H. pylori*. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в конце 90-х годов прошлого века, этот микроорганизм выявлен у 50–85% обследованных лиц, проживающих в различных регионах нашей страны [14]. В недавно проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о чрезвычайно высокой инфицированности взрослых жителей Москвы — до 88% [15].

Очевидно, что существенная часть пациентов, получающих НПВП или НДА (а возможно, то и другое вместе), будут инфицированы *H. pylori*. Нужно учесть, что большинство «потребителей» этих лекарств — люди старшего возраста, а в старших возрастных группах инфицированность *H. pylori* отчетливо повышается, даже в развитых странах. В этой ситуации абсолютно закономерно возникает вопрос: увеличивается ли риск развития опасных заболеваний ЖКТ при совместном присутствии этих факторов [16, 17]?

На первый взгляд, ответ очевиден: НПВП и *H. pylori* должны оказывать синергетический эффект в развитии повреждения слизистой оболочки. Такой позиции придерживаются многие мировые эксперты, опираясь на серьезную доказательную базу [18–20]. Так, в 2002 г. J. Huang и соавт. [21] представили результаты мета-анализа 16 РКИ ($n=1625$), в которых была изучена частота развития неосложненных и осложненных язв у пациентов, принимавших НПВП. Суммарно язвы были выявлены у 341 (41,7%) из 817 инфицированных *H. pylori* и у 209 (25,9%) из 808 не инфицированных [отношение шансов (ОШ) 2,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68–2,67]. Согласно проведенным расчетам, инфекция *H. pylori* и прием НПВП увеличивают риск развития кровотечений из ЖКТ по отдельности в 1,79 и 4,85 раза, а в сочетании — в 6,13 раз.

Показательны результаты исследования, проведенного С. Sostres и соавт. [22], которые изучили причины развития язвенного кровотечения у 666 пациентов. Контрольную группу составили

также 666 человек соответствующего пола и возраста. *H. pylori* выявлен у 74,3 и 54,8% обследованных (ОШ 2,6; 95%ДИ 2,0–3,3), НПВП принимали 34,5 и 13,4% (ОШ 4,0; 95%ДИ 3,0–5,4), НДА — 15,8 и 12% (ОШ 1,9; 95%ДИ 1,3–2,7). Если одновременно констатировали наличие *H. pylori* и прием НПВП, риск кровотечения значительно возрастал (ОШ 8,0; 95% ДИ 5,0–12,8), однако у больных, получавших НДА, повышения риска не отмечено (ОШ 3,5; 95%ДИ 2,0–6,1).

Однако эти данные необходимо критически осмыслить; следует помнить, что результаты исследований по типу случай—контроль свидетельствуют лишь об ассоциации явлений, но не об их причинно-следственной связи. По сути, приведенные выше исследования показали, что *H. pylori* достоверно чаще выявляют у лиц с осложненными и неосложненными язвами, возникшими на фоне приема НПВП или НДА, но на это различие могли повлиять и другие факторы, определяющие более высокую инфицированность *H. pylori*, например большая частота язвенного анамнеза или преобладание лиц старшего возраста (эти факторы очень существенно повышают риск осложнений) среди пациентов с язвами и кровотечением из ЖКТ в сравнении с контрольной группой.

Важно отметить, что далеко не во всех исследованиях по типу случай—контроль удалось подтвердить взаимосвязь НПВП-ассоциированного кровотечения и наличия *H. pylori*. Этот факт демонстрирует работа G. Papatheodoridis и соавт. [23], которые провели мета-анализ 21 исследования, включавшего 10 146 пациентов. Наличие *H. pylori* ассоциировалось с более высокой частотой развития язв у больных, принимавших НПВП (ОШ 1,81). Однако в отношении кровотечений из ЖКТ, которые были изучены в 17 исследованиях ($n=4084$), ситуация выглядела не столь однозначной. Так, в 9 исследованиях, в которых проводили сравнение инфицированности *H. pylori* больных с кровотечением из ЖКТ и пациентов без выявленной патологии ЖКТ (контрольная группа), этот микроорганизм чаще обнаруживали у первых (ОШ 2,56). В других 8 исследованиях сравнивали наличие *H. pylori* у больных с кровотечениями из ЖКТ и неосложненными язвами: и в этом случае инфицированность была ниже у больных с осложненными язвами (ОШ 0,4).

В качестве иллюстрации можно привести работу S. Santolaria и соавт. [24] с характерным названием: «*Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users» («*H. pylori* — протективный фактор для кровотечений из язв желудка, но не ДПК у использующих НПВП»). Ученые оценили наличие *H. pylori* и факт приема НПВП у 185 больных с кровоте-

чением из ЖКТ и 185 лиц без данной патологии, составивших контрольную группу; наличие этих факторов было оценено также у 75 больных с неосложненными язвами и 75 пациентов, не имевших язв (контрольная группа). Согласно полученным данным, *H. pylori* и НПВП оказались независимыми факторами, влияющими на риск развития кровотечения, однако наличие *H. pylori* у больных с язвами желудка ассоциировалось с достоверным снижением риска возникновения этого осложнения (ОШ 0,19; 95%ДИ 0,04–0,88). Такой закономерности не наблюдалось в отношении язв ДПК, тем не менее наличие *H. pylori* не ассоциировалось со значимым повышением риска развития кровотечения из этого отдела ЖКТ.

В исследовании, выполненном J. Kuivenhoven и соавт. [25], был проведен анализ частоты выявления *H. pylori*, приема НПВП и наличия I группы крови у 227 пациентов с кровотечением из язвы желудка или ДПК в сравнении с распространенностью этих факторов в соответствующей популяции (Голландия). Использование НПВП четко ассоциировалось с риском развития кровотечения (ОШ 8,4) в отличие от наличия *H. pylori* и I группы крови (ОШ 1,5 и 1,2 соответственно). При этом не было выявлено негативного взаимовлияния этих факторов на развитие кровотечений из ЖКТ.

Важно отметить, что результаты всех приведенных исследований свидетельствуют о независимом влиянии *H. pylori* и НПВП на возможность развития пептической язвы и кровотечения. Это значит, что НПВП-индуцированные осложнения могут развиваться и в случае отсутствия этого микроорганизма.

Действительно, взаимовлияние *H. pylori* и НПВП на слизистую оболочку желудка не может быть представлено банальным синергизмом двух негативных факторов. Конечно, и этот микроорганизм, и лекарственные препараты способны вызывать прямое повреждение эпителиальных клеток [26, 27], но развитие язвы и кровотечения из ЖКТ определяется не контактным действием этих факторов, а системными механизмами. Так, на ранних стадиях инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori*, когда воспаление наблюдается преимущественно в антральном отделе, отмечаются умеренная гипергастринемия и значительное повышение желудочной секреции. Вследствие высокой кислотности желудочного сока и сопровождающих антральный гастрит нарушений моторики возможно пептическое повреждение слизистой оболочки ДПК и пилорической области [26, 28, 29]. Этому процессу могут способствовать негативные эффекты НПВП и НДА, приводящие к снижению устойчивости и репаративного потенциала эпителиоцитов. Кроме того, *простагландины*

(ПГ) являются одним из важных факторов, регулирующих (снижающих) желудочную секрецию. Очевидно, что подавление ЦОГ-1- и ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ под влиянием НПВП будет способствовать развитию гиперпродукции соляной кислоты.

Однако возможна и другая ситуация. Антральный гастрит, как любая воспалительная реакция, сопровождается экспрессией ЦОГ-2 и усилением локального синтеза ПГЕ2. Влияние *H. pylori* в качестве индуктора образования ЦОГ-2, так же как и NO и сосудистого эндотелиального фактора роста, хорошо изучено как важнейший механизм подавления апоптоза и развития мета- и диспластических изменений слизистой оболочки при хроническом гастрите [30, 31]. Ярким подтверждением этого стали результаты масштабного исследования, недавно проведенного Y. Zhang и соавт. [32]. Ученые оценили влияние *H. pylori* на экспрессию ЦОГ-2 и уровень ПГЕ2 в слизистой оболочке желудка (иммуногистохимический и иммунологический анализы) у 1401 пациента китайской популяции. У инфицированных лиц и экспрессия ЦОГ-2, и концентрация ПГЕ2 в слизистой оболочке повышались, при этом гиперэкспрессия ЦОГ-2 и *H. pylori* четко ассоциировалась с более высокой частотой поражения слизистой оболочки: ОШ для атрофического гастрита составил 9,31 (95%ДИ 4,13–20,95). Проведение антигеликобактерной терапии приводило к снижению активности ЦОГ-2 и уровня ПГЕ2.

Однако экспрессия ЦОГ-2 и усиление синтеза ПГЕ2 — эффекты, противоположные действию НПВП, поскольку именно снижение уровня цитопротективных ПГ лежит в основе развития НПВП-гастропатии, т. е. инфекция *H. pylori* может способствовать уменьшению риска НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки [33].

В то же время не следует забывать о противовоспалительном потенциале НПВП, который может способствовать уменьшению выраженности негативных последствий *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Ранее было отмечено, что *H. pylori* и сам по себе может повреждать эпителиоциты: важную роль в этом играет уреазная активность бактерии, способствующая созданию на поверхности клеток желудка высокой концентрации ионов аммония, а также комплекса протеолитических ферментов, синтезируемых этим микроорганизмом. Однако в наибольшей степени повреждение слизистой оболочки определяется иммуновоспалительным «ответом» макроорганизма на инфекцию, прежде всего активацией макрофагов и нейтрофилов [26]. Именно на этом уровне НПВП могут выступать в роли терапевтического агента, уменьшая выраженность воспалительной реакции и связанных с гастритом нарушений моторики и желудочной секреции.

Следует отметить, что при длительном использовании НПВП сами по себе могут вызывать особую форму воспаления слизистой оболочки («химический гастрит»), которая характеризуется фовеолярной гиперплазией, увеличением количества гладкомышечных волокон, усиленной васкуляризацией и отеком собственной пластинки слизистой оболочки. Однако классическая морфологическая картина НПВП-индуцированного гастрита выявляется только в отсутствие *H. pylori*. Хроническое воспаление, вызванное этим микроорганизмом, полностью маскирует гистологические признаки «химического гастрита» [27]. Это убедительно демонстрирует работа D. Boltin и соавт. [34], изучивших клинические и морфологические особенности язв, вызванных *H. pylori* ($n=30$), НПВП в отсутствие *H. pylori* ($n=24$), НПВП при наличии *H. pylori* ($n=18$) и возникших без влияния этих патогенных факторов («идиопатические язвы», $n=20$). Так, суммарный счет воспалительных изменений по Сиднейской системе был достоверно выше у пациентов, инфицированных *H. pylori*: $6,20 \pm 2,48$, $2,60 \pm 2,19$, $6,40 \pm 3,13$ и $2,20 \pm 1,64$ соответственно.

Следует признать, что суммарное действие НПВП и *H. pylori* на слизистую оболочку ЖКТ сложное и неоднозначное и зависит от многих обстоятельств. К последним можно отнести вирулентность штамма *H. pylori*, активность и стадию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, исходный уровень желудочной секреции, степень «ульцерогенности» и выраженность противовоспалительного эффекта конкретного НПВП.

Роль эрадикации *H. pylori* в первичной и вторичной профилактике НПВП-индуцированных язв

Доказать причинно-следственную связь между определенным фактором и соответствующим событием можно, устранив этот фактор: если развитие события действительно зависит от влияния этого фактора, то в его отсутствие оно не произойдет. Что касается оценки роли *H. pylori* в развитии НПВП-индуцированных осложнений, установить эту закономерность представляется достаточно просто: если при наличии этого микроорганизма значительно увеличивается риск развития лекарственной патологии, то после его эффективной эрадикации частота развития язв и кровотечений на фоне приема НПВП должна существенно уменьшиться.

Следует отметить интересный факт. Согласно результатам хорошо организованных РКИ, эрадикация *H. pylori* приводит к значительному снижению риска развития НПВП-гастропатии, но *только в том случае, если ее проводят до назначения этих препаратов*. Если же больные уже получают НПВП, то антигеликобактерная

терапия дает как минимум спорный профилактический эффект [35, 36].

Этот вопрос был изучен в классическом исследовании, проведенном учеными из Гонконга F. Chan и соавт. [37], результаты которого до настоящего времени являются одним из наиболее важных доказательств влияния *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии. Согласно плану исследования, 90 больных, инфицированных *H. pylori* и не принимавших НПВП, составили две группы. В 1-й была проведена эрадикация (висмута субцитрат 120 мг, тетрациклин 500 мг и метронидазол 400 мг 4 раза в день в течение 7 дней), во 2-й ее не проводили (плацебо в течение 7 дней). Затем всем больным был назначен н-НПВП напроксен в дозе 750 мг/сут. Через 8 нед язвы возникли у 7 и 26% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Эта работа представляется вполне доказательной. Тем не менее ее подвергли серьезной критике, в частности за использование в схеме антигеликобактерной терапии препарата коллоидного висмута, обладающего гастропротективными свойствами, что могло повлиять на полученные результаты, учитывая кратковременность исследования. Нельзя исключить, что при использовании иных режимов антигеликобактерной терапии результаты могли оказаться не столь блестящими [38].

Проведены два мета-анализа, в которых была дана оценка эффективности антигеликобактерной терапии в профилактике НПВП-гастропатии. Первый был представлен в 2005 г. M. Vergara и соавт. [39], оценивших результаты 5 РКИ ($n=939$). В целом результаты этой работы подтверждают целесообразность эрадикации *H. pylori*: согласно полученным данным, язвы желудка на фоне приема НПВП образовались суммарно у 7,4% пациентов, прошедших эрадикацию, и у 13,3% в группах контроля (ОШ 0,43; 95%ДИ 0,20–0,93). Важно отметить, что эрадикация обеспечила снижение частоты возникновения не только язв, но и опасных кровотечений: их число составило 0 и 4 (ОШ 0,13; 95%ДИ 0,02–0,92). Однако анализ эффективности антигеликобактерной терапии показал четкие различия в подгруппах пациентов: тех, которые до включения в исследование не принимали НПВП («НПВП-наивные»), и тех, которые уже получали эти препараты. У первых отмечено значительное снижение риска развития НПВП-гастропатии (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49), однако у вторых не получено положительного результата (ОШ 0,95; 95%ДИ 0,53–1,72).

В 2012 г. С. Tang и соавт. [40] продолжили работу M. Vergara. При изучении результатов 7 РКИ получены схожие данные: у больных после эрадикации частота образования язв составила 6,4%, у тех, кому ее не проводили, — 11,8% (ОШ 0,50; 95%ДИ 0,36–0,74). Такие различия

отмечены между «НПВП-наивными» больными и пациентами, длительно принимавшими эти лекарства: у первых эрадикация была однозначно эффективна (ОШ 0,26; 95%ДИ 0,14–0,49), у вторых — нет (ОШ 0,74; 95%ДИ 0,46–1,20).

Низкая эффективность антигеликобактерной терапии при вторичной профилактике НПВП-индуцированных язв была установлена в исследовании, проведенном H. de Leest и соавт. [41], которые наблюдали группу из 347 *H. pylori*-позитивных больных, длительно принимавших НПВП. Половине из них была проведена эрадикация, половине, составившей контрольную группу, назначено плацебо. Особенностью этой работы стало использование гастропротективных средств при наличии высокого риска: эти препараты суммарно получали 48% больных. Через 3 мес число больных, у которых возникли язвы желудка и/или ДПК, в основной и контрольной группах было практически одинаковым — 4 и 5% соответственно.

Отсутствие эффекта от эрадикации *H. pylori* при вторичной профилактике рецидивов НПВП-гастропатии установлено в классическом исследовании HELP-NSAID. В ходе этой работы половине из 285 больных с НПВП-индуцированными язвами и диспепсией была проведена эрадикация (стандартная тройная терапия), половине — нет. Терапия НПВП была продолжена, и через 6 мес частота возникновения рецидивов НПВП-гастропатии в двух исследуемых группах практически не различалась — 44 и 47% соответственно [42].

Аналогичные данные были получены в меньшем по масштабу российском исследовании, в котором 66 больным с НПВП-индуцированными язвами или множественными эрозиями, инфицированным *H. pylori*, провели противоязвенное лечение: в 1-й группе — классическая тройная антигеликобактерная терапия (омепразол 20 мг + кларитромицин 0,5 г + амоксициллин 1,0 г 2 раза в день в течение 7 дней), затем омепразол 40 мг/сут до 4 нед, во 2-й группе — монотерапия омепразолом 40 мг/сут. Через 4 нед рубцевание язв и эпителизация эрозий были достигнуты у 88 и 95% больных соответственно. В дальнейшем больные продолжали принимать НПВП в течение 6 мес. На этом фоне частота возникновения рецидивов в 1-й и 2-й группах не различалась — 50 и 48,3% соответственно [43].

Важно отметить, что применение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) существенно превосходит эрадикацию *H. pylori* по профилактическому действию. Доказательством этого стали результаты исследования, проведенного F. Chan и соавт. [44], которые сравнили частоту возникновения рецидивов язв у 150 *H. pylori*-позитивных больных с язвенным анамнезом, длительно принимавших НПВП. Половине больных из этой группы

после заживления язв была проведена эрадикация, и затем они продолжили прием НПВП без назначения ИПП; вторая половина больных после заживления язв непрерывно принимали НПВП в комбинации с ИПП. Через 6 мес частота возникновения рецидивов НПВП-индуцированных язв у больных после эрадикации составила 18,8%, в то время как у больных, получавших ИПП, — лишь 4,4%.

Иная ситуация возникает при поражении ЖКТ, обусловленном приемом НДА. Эффективность эрадикации *H. pylori* в предупреждении рецидивов кровотечений из ЖКТ в этом случае определена достаточно четко, что продемонстрировало, в частности, исследование, недавно проведенное F. Chan и соавт. [45]. В этой работе сравнивали три группы больных. В 1-й группе ($n=249$) и 2-й группе ($n=118$) в анамнезе больных было отмечено язвенное кровотечение, однако в 1-й группе у всех больных был выявлен *H. pylori* и проведена эрадикация, а во 2-й группе этот микроорганизм не обнаружен. Третья группа ($n=537$) была контрольной и включала больных, не имевших в анамнезе язв и кровотечения. Пациенты всех трех групп регулярно принимали НДА (более 160 мг/сут). В итоге число рецидивов кровотечения в 1-й и 3-й группах не различалось — 0,97 и 0,66 на 100 пациентов/лет, что свидетельствует о выраженном профилактическом эффекте эрадикации. В то же время во 2-й группе (исходно *H. pylori*-негативные пациенты) число рецидивов оказалось значимо больше — 5,22 на 100 пациентов/лет.

Краткий обзор исследований, в которых оценивали эффективность эрадикации *H. pylori* в первичной и вторичной профилактике НПВП-гастропатии, представлен в таблице.

Принципиальное положение относительно роли антигеликобактерной терапии в профилактике НПВП-гастропатии четко обозначено в Маастрихтском консенсусе (2012 г.): «... Проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, уже получающих НПВП. Эти больные, кроме эрадикационной терапии, нуждаются в длительном применении ИПП» [46].

Нужно остановиться еще на одном важном моменте: если *H. pylori* усиливает повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ, то частота возникновения НПВП-индуцированных язв и эрозий у пациентов, инфицированных этим микроорганизмом, должна быть намного выше, чем у неинфицированных. В этом плане любопытно сопоставить результаты исследований, в которых изучали частоту развития НПВП-индуцированных язв у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов.

Эрадикация *H. pylori* как метод профилактики заболеваний ЖКТ, обусловленных приемом НПВП и НДА: краткая характеристика клинических исследований

Авторы	Характеристика исследования	Продолжительность	Конечные точки	Результат	Комментарий
F. Chan и соавт. [37]	90 <i>H. pylori</i> -позитивных больных, не принимавших НПВП. Две группы: в 1-й группе проведена эрадикация (висмута субцитрат 120 мг, тетрациклин 500 мг и метронидазол 400 мг 4 раза в день 7 дней), во 2-й ее не проводили (плацебо в течение 7 дней), затем назначен напроксен 750 мг/сут	8 нед	Число язв, выявленных при ЭГДС	7% vs. 26% (p<0,001)	Использование гастропротектора (висмута субцитрат) при кратковременном приеме НПВП могло повлиять на результат
F. Chan и соавт. [44]	400 <i>H. pylori</i> -позитивных больных с осложненными язвами, 150 принимали НПВП, 250 — НДА. После излечения созданы две группы: в 1-й проводили эрадикацию <i>H. pylori</i> , во 2-й — омепразол 20 мг/сут (эрадикацию не проводили)	6 мес	Число рецидивов кровотечения из ЖКТ	19% vs. 4% на НПВП (p<0.001), 2% vs. 1% на НДА	Недостоверность различий в частоте возникновения кровотечений из ЖКТ среди принимающих аспирин определяется небольшим числом наблюдений
F. Chan и соавт. [45]	Первая группа: 249 <i>H. pylori</i> -позитивных больных с кровотечением из ЖКТ в анамнезе; 2-я группа: 118 <i>H. pylori</i> -негативных больных с кровотечением из ЖКТ в анамнезе, 3-я группа (контрольная): 537 больных без кровотечения в анамнезе. Эрадикация <i>H. pylori</i> в 1-й группе. В дальнейшем все больные принимали НДА	12 мес	Число кровотечений из ЖКТ	0,97 vs 0,66 vs 5,22 на 100 пациентов/лет (p<0,001)	Не совсем корректное сравнение больных после эрадикации и исходно не инфицированных <i>H. pylori</i>
J. Labenz и соавт. [35]	660 больных, не принимавших НПВП и инфицированных <i>H.pylori</i> . Четыре группы: в 1-й группе проведена эрадикация (омепразол 20 мг, кларитромицин 1 г, амоксициллин 2 г 7 дней); во 2-й аналогичный курс, но прием омепразола продолжался 4 нед; в 3-й только омепразол (эрадикацию не проводили); в 4-й плацебо. Затем всем пациентам был назначен диклофенак 100 мг/сут	4 нед	Число язв при ЭГДС	1,2% vs. 1,2% vs. 0 vs. 5,8% (p<0,05)	Кратковременное наблюдение
K. Lai и соавт. [36]	140 больных, длительно принимавших НПВП и инфицированных <i>H. pylori</i> . Две группы: в 1-й проведена эрадикация (метронидазол 300 мг + кларитромицин 250 мг + амоксициллин 500 мг 4 раза в день 2 нед), во 2-й ее не проводили (плацебо 2 нед), затем прием НПВП продолжен	12 нед	Число язв, выявленных при ЭГДС	9% vs. 8% (НДА)	Режим эрадикации не включал антисекреторных или гастропротективных агентов
H. de Leest и соавт. [41]	347 <i>H. pylori</i> -позитивных больных, длительно принимавших НПВП. В 1-й группе проводили эрадикацию, во 2-й — нет; все больные продолжают прием НПВП	3 мес	Число язв, выявленных при ЭГДС	4% vs 5% (НДА)	Открытое исследование; 48% больных получали гастропротективные препараты

Продолжение таблицы на с. 13

Продолжение таблицы

HELP-NSAID, фаза 2 [42]	Больные, успешно пролеченные по поводу НПВП-индуцированных язв в 1-й фазе РКИ (см.), продолжившие прием НПВП. Группы: 1-я — прошедшие эрадикацию, 2-я — без эрадикации	6 мес	Число рецидивов язв по данным ЭГДС	44% vs. 47% (НДА)	Исходная неоднородность группы: у меньшей части больных имелись собственно язвы
А.Е. Каратеев и соавт. фаза 2) [43]	Больные, успешно пролеченные по поводу НПВП-индуцированных язв в 1-й фазе РКИ (см.), продолжившие прием НПВП; 1-я группа — прошедшие эрадикацию, 2-я — без эрадикации	4 нед	Число рецидивов язв и множественных эрозий	50% vs. 48,3% (НДА)	Исходно все больные длительно принимали НПВП

Примечание. ЭГДС — эндоскопическая гастроуденоскопия.

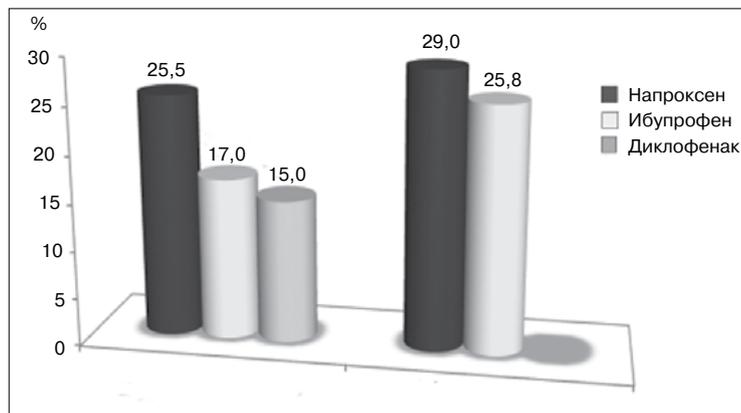
Обширный материал для такого анализа дают данные, полученные в ряде масштабных исследований, в которых проводили сравнение безопасности «традиционных» НПВП, коксибов и НПВП в сочетании с гастропротекторами. Так, в конце XX — начале XXI века было проведено несколько РКИ, в которых исследуемые группы были смешанными, состоявшими из *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных больных. В двух РКИ ($n=1149$ и $n=430$) продолжительностью 12 и 24 нед проводили сравнение эффективности целекоксиба в разных дозах, напроксена, диклофенака и плацебо. *H. pylori* был выявлен у 23–47% участников (в зависимости от группы). Согласно полученным данным, частота возникновения язв желудка/ДПК диаметром 3 мм и более на фоне приема целекоксиба составила 4–6%, напроксена — 26%, диклофенака — 15%, плацебо — 4% соответственно. Хотя язвы чаще выявляли у *H. pylori*-позитивных больных, это различие не было статистически достоверным в сравнении с *H. pylori*-негативными больными [47, 48]. В двух других схожих по построению 12-недельных РКИ ($n=742$ и $n=680$) сравнивали эффективность эторикоксиба (120 мг/сут), напроксена (1000 мг/сут), ибупрофена (2400 мг/сут) и плацебо. У участников этих РКИ инфицированность *H. pylori* была отчетливо выше — более 50%. На фоне приема эторикоксиба язвы возникли у 7,4 и 8,1%, напроксена — у 25,3%, ибупрофена — у 17,0%, плацебо — у 1,4% и 1,9% больных соответственно [49]. Таким образом, в смешанных (по инфицированности *H. pylori*) группах больных частота возникновения эндоскопических язв на фоне приема неселективных НПВП составляла от 15 до 26%.

Далее рассмотрим результаты более «свежих» работ, в которых исследуемые группы были представлены только *H. pylori*-негативными больными (позитивный тест на *H. pylori* был критерием исключения). Недавно были представлены данные двух однотипных 24-недельных РКИ ($n=854$), в которых сравнивали влияние на ЖКТ фиксированной комбинации напроксена (500 мг) и эзо-

мепразола (20 мг) и только напроксена. Согласно полученным данным, частота возникновения язв желудка/ДПК на фоне приема комбинированного препарата составила 4,6 и 8,1%. У больных, получавших только напроксен, язвы выявляли в несколько раз чаще — у 28,2 и 30,0% соответственно [50].

По схожему плану были построены и 24-недельные РКИ REDUCE-1 и REDUCE-2 ($n=1382$), в которых изучали безопасность комбинированного средства, содержащего 800 мг ибупрофена и 22,4 мг фамотидина. Активным контролем был ибупрофен (800 мг), причем оба лекарства — комбинацию НПВП и гастропротектора и только НПВП — больные принимали 3 раза в день, т.е. суточная доза ибупрофена составляла 2400 мг. Все больные были *H. pylori*-негативными. В итоге язвы желудка/ДПК развились у 13,6% больных на фоне приема комбинированного препарата и у 25,8% больных, получавших только ибупрофен [51]. Как свидетельствуют результаты этих работ, частота возникновения «эндоскопических» язв у *H. pylori*-негативных пациентов, получавших неселективные НПВП, была даже несколько выше, чем в смешанных группах (см. рисунок).

Одна из последних работ, в которой изучали взаимное влияние НПВП и *H. pylori* на развитие патологии ЖКТ, — открытое рандомизированное исследование GI-REASONS. В нем проведена сравнительная оценка безопасности целекоксиба (200 мг/сут) и различных неселективных НПВП (мелоксикама, напроксена, диклофенака и др.) при лечении 8067 больных остеоартрозом. Особенности планирования исследования стали учет инфицированности *H. pylori* (он был выявлен у 33,6% участников), разрешение использовать гастропротекторы (ИПП и H_2 -блокаторы получали 22,4 и 23,8% больных) и исключение из исследования пациентов, принимавших НДА. Определяли частоту возникновения клинически выраженных кровотечений из ЖКТ и язв, а также эпизодов снижения уровня гемоглобина (>2 г/дл), которые можно было рассматривать как следствие поражения



Частота развития НПВП-индуцированных язв при использовании «традиционных» НПВП: сравнение данных исследований со смешанными (*H. pylori*-позитивные и *H. pylori*-негативные больные) группами и группами, включавшие только *H. pylori*-негативных пациентов (данные 8 РКИ) [47–51].

Frequency of development of NSAID-associated ulcers at application of «traditional» NSAIDs: comparison of investigation data with mixed (*H. pylori*-positive and negative) groups and selected *H. pylori*-negative groups of patients (data of 8 RCT) [47–51].

ЖКТ. Согласно полученным данным, указанные осложнения достоверно реже отмечались в группе цецекоксиба, чем в контрольной группе, — 1,3 и 2,4% соответственно ($p < 0,001$). Наличие *H. pylori* ассоциировалось с более высокой частотой развития осложнений в группе цецекоксиба — 1,8% в сравнении с 1,1% у неинфицированных больных. Однако наличие этого микроорганизма не влияло на частоту развития патологии ЖКТ у лиц, получавших неселективные НПВП, — 2,5 и 2,4% соответственно [52].

Как видно из представленных данных, до настоящего времени клиническое значение эрадикации *H. pylori* как самостоятельного метода профилактики НПВП-гастропатии оценивается неоднозначно. Следует напомнить, что в начале века некоторые эксперты высказывали серьезные сомнения относительно эффективности антигеликобактерной терапии при этой патологии. Здесь будет уместно привести цитату из статьи С. Hawkey и соавт.: «In practical terms, *H. pylori* eradication is probably desirable in patients who are able to stop taking NSAIDs entirely but may be useless or harmful in those who have to continue, particularly if they have had GUs» («На практике эрадикация *H. pylori*, вероятно, желательна у пациентов, которые в состоянии полностью прекратить прием НПВП, но может оказаться бесполезной или вредной у тех, кто должен продолжать прием, особенно если у них были язвы желудка») [33].

Тем не менее, по нашему мнению, если у пациента на фоне приема НПВП были выявлены язва или множественные эрозии либо развилось кровотечение из ЖКТ, тестирование на

наличие *H. pylori* и (при положительном тесте) проведение курса эрадикации вполне целесообразны. Конечно, непосредственного позитивного результата от антигеликобактерной терапии в этом случае ожидать не приходится. Тактика ведения этих больных останется прежней: они будут нуждаться в длительном приеме ИПП, совпадающем по времени с периодом применения НПВП. Тем не менее проводить эрадикацию *H. pylori* будет правильно из-за двух соображений. Во-первых, никогда достоверно не известно, имеем ли мы дело с «истинной» НПВП-гастропатией, т. е. повреждением слизистой оболочки, вызванным этими препаратами, или связанным с приемом НПВП обострением «банальной» язвы, ассоциированной с хроническим гастритом, обусловленным *H. pylori*. В последнем случае эрадикация однозначно показана. Во-вторых, даже если пациент длительно принимает НПВП, это не означает, что он будет продолжать лечение этими

препаратами до конца жизни. Во многих ситуациях НПВП используют как симптоматическое обезболивающее средство, и в случае эффективности лечения основного заболевания их прием может быть прерван или вовсе прекращен. В этом случае следует прекратить также принимать ИПП, а эрадикация *H. pylori* существенно снизит вероятность рецидивов эрозивно-язвенных изменений, обусловленных иными причинами, прежде всего хроническим активным гастритом.

Такой же подход следует использовать и в случае необходимости длительного приема НДА и, вероятно, других антитромботических средств. Однако тестировать всех больных, нуждающихся в приеме НПВП или НДА, на наличие *H. pylori*, конечно, не следует. Рекомендация проводить эрадикацию *H. pylori* до назначения НПВП («первичная профилактика») представляется сугубо академической и не имеющей отношения к реальной клинической практике [53, 54]. Трудно представить себе ситуацию, когда врач, консультируя пациента с выраженной скелетно-мышечной болью, вместо назначения обезболивающего препарата предложит пройти тестирование на *H. pylori* и последующий курс (минимально 7-дневный) антигеликобактерной терапии и лишь затем выпишет эффективный анальгетик. Нужно помнить, что стандартные схемы антигеликобактерной терапии, с учетом повышающейся резистентности к антибиотикам, не всегда обеспечивают эффективную эрадикацию, но при этом нередко сопровождаются нежелательными реакциями [55–57]. Следует также учесть экономический аспект проблемы: пациенты с ревматическими заболеваниями, нуждающиеся в при-

еме НПВП, составляют более 10% современной популяции. Можно предположить, что как минимум каждый второй из них инфицирован *H. pylori*. Проведение «правильной» эрадикации у такого огромного числа пациентов едва ли можно считать реально выполнимой задачей, поэтому «целевой группой» для антигеликобактерной терапии должны быть лишь пациенты, у которых высок риск развития НПВП-гастропатии, прежде

всего имевшие в анамнезе осложненные или неосложненные язвы желудка либо ДПК. При умеренном и низком риске развития НПВП-гастропатии для предупреждения осложнений лекарственной терапии нужно использовать стандартные методы: динамический контроль, применение более безопасных НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) или назначение ИПП с профилактической целью.

Прозрачность. Обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна обзора и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Disclosures. The review was presented without any sponsorship. Authors bear complete responsibility for submission of the manuscript for publication.

Declaration on financial and other conflicts of interests. All authors took part in development of the concept and design of the review and manuscript preparation. The final version of the manuscript was approved by all authors. Authors did not receive the royalties for the article.

Список литературы/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015; 1:4-24. [Karateyev A.Ye., Nasonov Ye.L., Yakhno N.N. Rational administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in clinical practice: clinical guidelines. *Sovremennaya revmatologiya* 2015; 1:4-24].
2. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(1):43-50.
3. Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine* 2015; 13:55. DOI: 10.1186/s12916-015-0285-8.
4. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol* 2016 Jan;50(1):5-10. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000432.
5. Lanas A. Hemorrhagic gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2015 Sep;38 (Suppl 1):56-63. DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30020-0.
6. Del Piano M., Bianco M.A., Cipolletta L. et al. The «Prometeo» study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2013 Apr;47(4):e33-7. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182617dcc.
7. Nagasue T., Nakamura S., Kochi S. et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. *Digestion* 2015;91(1):37-41. DOI: 10.1159/000368810. Epub 2015 Jan 20.
8. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(10):1431-8.
9. Thomsen R., Riis A., Munk E. et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2704-10.
10. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Тер арх* 2008; 5:62-6. [Karateyev A.Ye., Nasonova V.A. Development and relapsing of stomach and duodenal ulcers in patients receiving nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Ter arkh* 2008; 5:62-6].
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин мед* 2013; 8:4-12. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. et al. Clinical impact of infection of *Helicobacter pylori*. *Klin med* 2013; 8:4-12].
12. Pilotto A., Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J Gastroenterol* 2014 Jun 7; 20(21):6364-73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6364.
13. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 Sep 28; 20(36):12781-808. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781.
14. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Эпидемиология *Helicobacter pylori*. *Практическая медицина* 2006; 4(18):2-3. [Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. *Helicobacter pylori*: epidemiology. *Prakticheskaya meditsina* 2006; 4(18):2-3].
15. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 2:25-30. [German S.V., Zyкова I.Ye., Modestova A.V., Ermakov N.V. Prevalence of *H. pylori* infection in Moscow population. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 2:25-30].
16. Hunt R.H., Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Feb;19 (Suppl 1):9-16.
17. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2080-86.
18. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 6:15-9. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. *H. pylori* eradication therapy at non-

- steroidal anti-inflammatory drugs treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 6:15-9].
19. *Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E.* Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009 Oct 24;374(9699):1449-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7. Epub 2009 Aug 13.
 20. *Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A.* Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28):9439-50 DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9439>
 21. *Huang J., Sridhar S., Hunt R.* Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359:14-22.
 22. *Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R.* et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol* 2015 May;110(5):684-9. DOI: 10.1038/ajg.2015.98. Epub 2015 Apr 21.
 23. *Papathodoridis G.V., Sougioultzis S., Archimandritis A.J.* Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Feb;4(2):130-42.
 24. *Santolaria S., Lanas A., Benito R.* et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1511-8.
 25. *Kuyvenhoven J.P., Veenendaal R.A., Vandembroucke J.P.* Peptic ulcer bleeding: interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection, and the ABO blood group system. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1082-6.
 26. *Keilberg D., Ottemann K.M.* How *Helicobacter pylori* senses, targets, and interacts with the gastric epithelium. *Environ Microbiol* 2016 Jan 15. DOI: 10.1111/1462-2920.13222.
 27. *Frezza M., Gorji N., Melato M.* The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and hemorrhagic events. *J Clin Pathol* 2001; 54:521-5.
 28. *Waldum H.L., Hauso O., Fossmark R.* The regulation of gastric acid secretion – clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf)* 2014 Feb;210(2):239-56. DOI: 10.1111/apha.12208. Epub 2013 Dec 27.
 29. *Schubert M.L.* Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2014 Nov;30(6):578-82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000125.
 30. *Sierra J.C., Hobbs S., Chaturvedi R.* et al. Induction of COX-2 expression by *Helicobacter pylori* is mediated by activation of epidermal growth factor receptor in gastric epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013 Jul 15;305(2): G196-203. DOI: 10.1152/ajpgi.00495.2012. Epub 2013 May 16.
 31. *Zhang Y., Pan K.F., Zhang L.* et al. *Helicobacter pylori*, cyclooxygenase-2 and evolution of gastric lesions: results from an intervention trial in China. *Carcinogenesis* 2015 Dec;36(12):1572-9. DOI: 10.1093/carcin/bgv147. Epub 2015 Oct 7.
 32. *Shao Y., Sun K., Xu W.* et al. *Helicobacter pylori* infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014 Sep 28;20(36):12860-73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12860
 33. *Hawkey C., Naesdal J., Wilson I.* et al. Relative contribution of mucosal injury and *Helicobacter pylori* in the development of gastroduodenal lesion in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2002; 51:336-43.
 34. *Boltin D., Halpern M., Levi Z.* et al. Gastric mucin expression in *Helicobacter pylori*-related, nonsteroidal anti-inflammatory drug-related and idiopathic ulcers. *World J Gastroenterol* 2012 Sep 7;18(33):4597-603. DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4597.
 35. *Labenz J., Blum A., Bolten W.* et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51:329-35.
 36. *Lai K., Lau C., Ip W.* et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 17:799-805.
 37. *Chan F., Sung J., Chung S.* et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer. *Lancet* 1997; 350:975-9
 38. *Hawkey C.J., Yeomans N.D., Gillon K.* *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and peptic ulcers. *Lancet* 1998 Jan 3;351(9095):61; author reply 61-2.
 39. *Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X.* Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(12):1411-8 [PMID:15948807 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x]
 40. *Tang C.L., Ye F., Liu W., Pan X.L., Qian J., Zhang G.X.* Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17:286-96 [PMID: 22759329 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x].
 41. *de Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F.* et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007 Oct;12(5):477-85.
 42. *Hawkey C., Tulassay Z., Szczepanski L.* et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet* 1998 Sep 26;352(9133):1016-21.
 43. *Карамеев А.Е., Муравьев Ю.В., Раденская Лоповок С.Г., Насонова В.А.* Эффективность антигеликобактерной терапии при НПВП-индуцированной гастропатии. *Клин мед* 2003; 4:37-41. [Karateyev A. Ye., Murav'yev Yu.V., Radenska-Lopovok S.G., Nasonova V.A. Efficacy of anti-*H.pylori* therapy at NSAID-induced gastropathy. *Klin med* 2003; 4:37-41].
 44. *Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y.* et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344:967-3 [PMID: 11274623 DOI: 10.1056/NEJM200103293441304]
 45. *Chan F.K., Ching J.Y., Suen B.Y.* et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013 Mar;144(3):528-35. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.038. Epub 2013 Jan 16.
 46. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302084.
 47. *Simon L., Weaver A., Graham D.* Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA* 1999; 282:1921-8.
 48. *Emery P., Zeidler H., Kvien T.* et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-11.
 49. *Hunt R., Harper S., Callegari P.* et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:201-10. DOI: 10.1046/j.0269-2813.2003.01407.x.
 50. *Goldstein J., Hochberg M., Fort J.* et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN400 (naproxen plus

- esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3):401-13.
51. Laine L., Kivitz A., Belo A. et al. Double-Blind Randomized Trials of Single-Tablet Ibuprofen/High-Dose Famotidine vs. Ibuprofen Alone for Reduction of Gastric and Duodenal Ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:379-86.
52. Cryer B., Li C., Simon L. et al. GI-REASONS: A Novel 6-Month, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint (PROBE) Trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 108(3):392-400.
53. Venerito M., Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers. *Helicobacter* 2010 Aug; 15(4):239-50. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00762.x.
54. Lim Y.J., Hong S.J. *Helicobacter pylori* infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Korean J Gastroenterol* 2014 Aug;64(2):70-5.
55. Ghotaslou R., Leylabadlo H.E., Asl Y.M. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 2015 Sep 26;5(3):164-74. DOI: 10.5662/wjm.v5.i3.164. eCollection 2015.
56. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач* 2014; 2:34-40. [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical role to molecular mechanisms. *Lechaschi vrach* 2014; 2:34-40].
57. Маев И.В., Вьюглова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антигеликобактерной терапии. *Клин мед* 2002; 6:7-12. [Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Petrova E.G. Adverse effects of anti-*H. pylori* therapy. *Klin med* 2002; 6:7-12].