

# ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Ю.П. Успенский<sup>1,2</sup>, Н.В. Барышникова<sup>2,4</sup>, А.Н. Суворов<sup>3,4</sup>, А.В. Сварваль<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В кишечнике человека *Helicobacter pylori* выявляется в среднем в 35% случаев, однако вопрос об этиопатогенетической роли бактерии в возникновении болезней этого отдела пищеварительной трубки до конца не изучен. Предпринимаются попытки установить взаимосвязь между персистенцией *H. pylori* и развитием различных заболеваний кишечника. Говоря о возможной связи *H. pylori* и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), ученые высказывают разные точки зрения. В обзорной статье представлены результаты российских и зарубежных исследований, посвященных изучению предполагаемой роли *H. pylori* как триггера, так и протектора в формировании патогенетических нарушений, приводящих к развитию болезни Крона и язвенного колита. В пользу гипотезы о триггерной роли *H. pylori* в развитии ВЗК говорит наличие возможной связи внежелудочных проявлений инфекции с прямым повреждающим действием микроорганизма и косвенными эффектами возбудителя, способствующими запуску окислительного стресса, аутоиммунной агрессии и развитию дисбиоза кишечника. Также обсуждаются вопросы влияния персистенции энтерогепатических *Helicobacter* spp. как промоуторов в запуске патогенеза ВЗК. Механизмами, лежащими в основе защитной роли инфекции *H. pylori*, могут быть дифференциальная экспрессия острого и/или хронического местного воспалительного ответа слизистой оболочки, который может снизить системные иммунные ответы и подавить аутоиммунные реакции, а также изменение иммунологического ответа хозяина от провоспалительного Th1/Th17-ответа к повышенному Т-регуляторному клеточному иммунному ответу. Кроме того, *H. pylori* может индуцировать продукцию антибактериальных пептидов, которые противодействуют потенциально патогенным бактериям, вовлеченным в патогенез ВЗК. Установлено, что у пациентов с ВЗК преобладает умеренно выраженный активный антральный гастрит с явлениями атрофии, наибольшая степень выраженности которой наблюдается у пациентов в возрасте до 30 лет. Степень выраженности кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка у пациентов с ВЗК зависит от длительности клинического течения заболевания. Базисная терапия ВЗК препаратами 5-аминосалициловой кислоты снижает выраженность и активность гастрита, степень выраженности атрофии, степень инвазии слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Есть данные, что препараты 5-аминосалициловой кислоты могут привести к так называемой «спонтанной эрадикации» хеликобактерной инфекции. Необходимы дальнейшие расширенные исследования по изучению роли *H. pylori* и его эрадикации в патогенезе ВЗК.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенный колит, болезнь Крона, персистенция, иммунный ответ, триггер.

## Адрес для переписки:

Сварваль Алена Владимировна  
197348, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,  
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.  
Тел.: 8 (911) 223-14-11 (моб.).  
E-mail: alenasvar@rambler.ru

## Contacts:

Alena V. Svarval  
197348, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,  
St. Petersburg Pasteur Institute.  
Phone: +7 (911) 223-14-11 (mobile).  
E-mail: alenasvar@rambler.ru

## Для цитирования:

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Сварваль А.В.  
Инфекция *Helicobacter pylori* и воспалительные заболевания  
кишечника // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 68–78.  
doi: 10.15789/2220-7619-HPI-1510

## Citation:

Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Suvorov A.N., Svarval A.V. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 68–78. doi: 10.15789/2220-7619-HPI-1510

**HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**Uspenskiy Yu.P.<sup>a,b</sup>, Baryshnikova N.V.<sup>b,d</sup>, Suvorov A.N.<sup>c,d</sup>, Svarval A.V.<sup>e</sup><sup>a</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>b</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>c</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>d</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation<sup>e</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** *Helicobacter pylori* is detected in the human intestine on average in 35% of clinical cases, but the question about its etiopathogenetic role in intestinal diseases has not been fully investigated. Many scientists study a relationship between the *H. pylori* persistence and development of various bowel diseases. Diverse viewpoints have been proposed regarding a potential link between *H. pylori* and inflammatory bowel diseases (IBD). Here we review the data from domestic and foreign studies aimed at examining potential role of *H. pylori* both as a trigger and protector resulting in the pathogenetic alterations leading to developing Crohn's disease and ulcerative colitis. The former is favored by the hypothesis wherein *H. pylori* may trigger IBD due to potential connection between extragastric infection and its direct damaging action as well as indirect effects contributing to the initiation of oxidative stress, autoimmune aggression and development of intestinal dysbiosis. In addition, the effects of enterohepatic *Helicobacter* spp. promoting IBD pathogenesis are discussed. The mechanisms underlying the protective role of *H. pylori* infection may be driven via differentially expressed acute and/or chronic local inflammatory mucosal response able to downmodulate systemic immune responses and suppress autoimmune reactions, as well as skewing host immune response from a pro-inflammatory Th1/Th17 cell-mediated towards regulatory T-cell response. Moreover, it was found that *H. pylori* may induce production of antibacterial peptides counteracting potentially pathogenic bacteria involved in IBD pathogenesis. In particular, it was found that IBD patients are dominated with moderate active antral gastritis coupled to atrophy, with the peak intensity observed in patients under 30 years of age. Intensity of intestinal metaplasia in the gastric mucosa of IBD patients accounted for by the duration of the disease course. Basal IBD therapy with 5-aminosalicylic acid lowers severity and activity of gastritis, degree of atrophy as well as magnitude *H. pylori* invasion in the gastric mucosa. There is evidence that 5-aminosalicylic acid-containing drugs may result in a so-called "spontaneous eradication" of *H. pylori* infection. Extended investigations are required to examine a role of *H. pylori* in IBD pathogenesis.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, ulcerative colitis, Crohn's disease, persistence, immune response, trigger.

**Введение**

В кишечнике человека *H. pylori* выявляется в среднем в 35% случаев, однако вопрос об этиопатогенетической роли бактерии в возникновении болезней этого отдела пищеварительной трубки до конца не изучен. Предпринимаются попытки установить взаимосвязь между персистенцией *H. pylori* и развитием различных заболеваний кишечника. Говоря о возможной связи *H. pylori* и ВЗК, ученые высказывают три разные точки зрения:

1. *H. pylori* не играет какой-либо этиологической роли в развитии ВЗК [24];
2. персистенция инфекции *H. pylori* может играть определенную роль в патогенезе ВЗК из-за сходных иммунологических механизмов патогенеза этих заболеваний [48, 49];
3. наблюдается более низкая частота встречаемости *H. pylori* у больных ВЗК, чем в популяции, а также отмечается своеобразная протективная роль *H. pylori* в развитии язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК); данная гипотеза имеет наибольшее число последователей [27, 49, 62].

***H. pylori* — триггерный фактор в развитии ВЗК**

В пользу гипотезы о триггерной роли *H. pylori* в развитии ВЗК говорит наличие возможной связи внежелудочных проявлений инфекции

с прямым повреждающим действием микроорганизма и косвенными эффектами возбудителя. Прямое повреждающее действие микроорганизма обусловлено выработкой уреазы и цитотоксинов, которые могут оказывать негативный эффект на слизистую подвздошной и толстой кишки, в частности, в виде стимуляции локального воспаления в стенках сосудов [66]. К повреждающим эффектам бактерии можно отнести и индукцию повышенной агрегации тромбоцитов, что приводит к образованию микротромбов в слизистой оболочке желудка и кишечника и способствует развитию язвенного поражения слизистой оболочки пищеварительной трубки [14]. Также *H. pylori* влияет на иммунный ответ макроорганизма посредством активации лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой (MALT), что может привести к более генерализованному иммунному ответу на инфекцию *H. pylori* при ВЗК, способствуя иницированию или сохранению воспаления. Это подтверждается рядом работ, в которых показано, что число активированных Т-клеток, ассоциированных с персистенцией *H. pylori*, увеличивается в воспаленной слизистой оболочке кишечника у пациентов с ВЗК [13]. Кроме того, местные воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, развивающиеся на фоне персистенции бактерии, могут оказывать системные эффекты, например способствовать активации системного воспалительного процесса с продукцией цитокинов, эйкозаноидов и других

медиаторов. Микроорганизм взаимодействует с тучными клетками с последующей секрецией биологически активных веществ, действующих на сосуды, бронхи и другие внутренние органы, а также с развитием аллергических реакций преимущественно немедленного типа. Длительная персистенция микроба приводит к снижению барьерной функции кишечника, что вызывает поступление токсических продуктов, аллергенов в кровь. Также при инфицировании *H. pylori* происходит «обкрадывание» макроорганизма, так как бактерия поглощает ряд макро- и микро-элементов, в частности железо, для процессов своей жизнедеятельности. Косвенные эффекты возбудителя связаны со стимуляцией факторов неспецифической и специфической иммунологической защиты, которые сами способны вызывать повреждение вдалеке от основного очага инфекции, например активировать окислительный стресс. Воспалительный ответ слизистой оболочки на инвазию *H. pylori* наиболее похож на комбинированный клеточный иммунный ответ с высокой продукцией IL-12, что приводит к Т-хелперному ответу первого типа и повышению уровня Th1-цитокинов [12, 44, 67]. Продукты местной иммунной реакции могут перемещаться экстрагастрально, что объясняет связь между инфицированием *H. pylori* и развитием внежелудочных заболеваний, в том числе аутоиммунных [50, 60, 79].

Другим важным механизмом воздействия *H. pylori* на организм человека и вызывающих развитие внежелудочных, в особенности аутоиммунных, нарушений является феномен молекулярной (антигенной) мимикрии. Этот феномен относится к механизмам вирулентности микроорганизма и представляет собой способность ряда микробов «копировать» антигенную структуру (белки) макроорганизма. В подобных случаях антитела, вырабатываемые против бактериального антигена, имитирующего какой-либо белок человека, могут атаковать и клетки макроорганизма (аутоагрессия), что способствует усилению иммунного ответа и повреждению тканей и органов человека с развитием различных заболеваний. Под воздействием микроорганизма нарушается поверхностная структура слизистой оболочки, что приводит к модификации либо «обнажению» собственных антигенов макроорганизма с последующим развитием аутоиммунных (иммунопатологических) реакций. Антитела против некоторых белков-антигенов микроорганизма могут вызывать перекрестные аутоиммунные реакции с белками различных тканей и органов организма человека. Предполагается, что имеет значение непосредственное воздействие микроорганизма через активацию воспалительного процесса наряду с высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления с последующими системными эффектами, что особенно актуально у предрас-

положенных лиц. В конечном итоге, как и при проникновении в организм любого чужеродного агента, обладающего антигенными свойствами, так и при инфицировании *H. pylori*, происходит сенсибилизация организма. При этом в тканях и органах происходят структурные изменения по типу реакций гиперчувствительности немедленного или замедленного типа [3].

Кроме того, длительно существующее хроническое воспаление запускает каскад патологических реакций, приводящих к системным изменениям в организме человека, что, прежде всего, отражается на состоянии микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Развитие же дисбиоза пищеварительной трубки, в первую очередь дисбиоза кишечника, является также триггерным фактором в развитии ВЗК за счет изменения выработки бактериальных метаболитов и нейротрансмиттеров.

Есть мнение, что, возможно, имеет место транслокация *H. pylori* из желудка в толстую кишку с последующим развитием воспалительных изменений именно в кишке. *H. pylori* обычно находится в слизистой оболочке желудка, но ДНК *H. pylori* также определяется в толстой кишке [31] и в стуле инфицированных пациентов [29, 30, 32]. Так, при обследовании 30 пациентов с впервые установленным диагнозом ЯК и 30 лиц группы контроля в плацебо-контролируемом исследовании наличие *H. pylori* оценивалось гистологически (окраска по Романовскому–Гимзе) и иммуногистохимически в биоптатах толстой кишки, а также с помощью определения антигена *H. pylori* в кале. В результате было установлено, что у 12 из 30 пациентов с ЯК (40%) выявлено инфицирование *H. pylori* гистологически и у 17 из 30 (56,6%) иммуногистохимическим методом. В контрольной группе данные показатели составили 4 из 30 (13,3%) и 6 из 30 (20%) соответственно. Следовательно, частота встречаемости *H. pylori* в биоптатах толстой кишки у пациентов с ЯК достоверно выше, чем у лиц в группе контроля ( $p = 0,04$  и  $0,007$ ). Примечательно, что у четырех *H. pylori*-позитивных пациентов из группы контроля микроскопически определялись признаки начинающегося ЯК [40]. *H. pylori* был обнаружен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в слизистой оболочке толстой кишки у больных ЯК и БК с поражением толстой кишки [47, 48, 73]. В другом исследовании показано, что *H. pylori* обнаруживается в фекалиях большинства детей с БК [39].

Однако более часто в литературе встречается указание на то, что не *H. pylori*, а энтерогепатические *Helicobacter* spp. (ЭГХ), которые преимущественно колонизируют кишечник и гепатобилиарную систему, связаны с развитием хронических заболеваний печени и кишечника [69]. Показано, что присутствие других бактерий *Helicobacter* spp. (P-OR: 2,62,  $p$  value = 0,001) и *Campylobacter* spp., в особенности *C. concisus*

(P-OR: 3,76, p value = 0,006) и *C. showae* (P-OR: 2,39, p value = 0,027), было связано с повышенным риском развития ВЗК [9].

На моделях животных показано, что энтеро-гепатические *Helicobacter* spp., например *H. hepaticus* и *H. bilis*, могут индуцировать персистирующее воспаление в толстой кишке и слепой кишке у грызунов с иммунодефицитом [34, 65]. *H. hepaticus* является триггером развития колита у мышей с дефицитом IL-10 посредством механизма, зависящего от IL-12 и IFN $\gamma$  [34]. Присутствие *H. muridarum* повышает активность заболевания и воспаления в моделях острого колита [45] и потенцирует воспаление, подобное болезни Крона, у мышей с иммунодефицитом посредством влияния на Т-клетки [26]. Накапливаются доказательства, что у грызунов присутствие ЭГХ ухудшает тяжесть или ускоряет развитие колита [25, 85].

Данные исследований с включением приматов и человека более противоречивы. Некоторые штаммы ЭГХ определяются в толстой кишке пациентов с энтеритом и/или проктитом [22]. Персистенция *H. macacae* связана с развитием хронического идиопатического колита у молодых макак-резусов [17]. Выявление *H. pullorum* или *H. canadensis* достоверно связано с развитием болезни Крона у взрослых [35]. *Helicobacter* spp. были обнаружены либо в образцах кала [39], либо в биоптатах толстой кишки [86] у детей с болезнью Крона, и распространенность *Helicobacteraceae* была значительно выше у данной категории пациентов (32/77, 41,5%) по сравнению с группой контроля (23/102, 22,5%) [28]. *H. fennelliae* и *H. pullorum* были обнаружены в биоптатах толстой кишки у 12% пациентов с болезнью Крона [7]. Частота встречаемости *H. genus*, определенная методом ПЦР, была достоверно выше у пациентов с ЯК по сравнению с группой контроля (32/77 против 11/59, p = 0,004) [76]. С другой стороны, есть исследования, в которых *Helicobacter* spp. не определяются в биоптатах толстой кишки пациентов с ВЗК [5, 6, 19, 24, 74]. Кроме того, в работе китайских ученых показано, что нет достоверных различий в частоте встречаемости *Helicobacter* spp. в биоптатах толстой кишки у 160 больных ВЗК (10%) и 80 лиц группы контроля (6,3%) [87]. В более раннем исследовании показано, что инфекция *H. pylori* была выявлена только у 2 из 41 ребенка с БК (4,8%) и у 5 из 47 больных ЯК (10,6%) [63].

## *H. pylori* — протективный фактор в развитии ВЗК

Большинство исследователей поддерживают гипотезу о более низкой частоте встречаемости *H. pylori* у больных ВЗК, чем в популяции и о протективной роли бактерии в развитии данной категории заболеваний (табл. 1). Только небольшое число исследований демонстрирует отсутствие различий в инфицированности данным микро-

организмом больных ВЗК и пациентов без ВЗК или более высокие показатели частоты встречаемости *H. pylori* у больных ВЗК [46, 47, 52, 55, 80].

Интересен метаанализ, в котором изучалась ассоциация между персистенцией *H. pylori* и развитием ВЗК. В результате было установлено, что у пациентов с БК, ЯК и неклассифицируемым колитом (НКК) имеет место отрицательная корреляционная связь между персистенцией *H. pylori* в желудке и ВЗК (P-OR: 0,43, p value < 1e-10). Эта ассоциация была более сильной у пациентов с БК (P-OR: 0,38, p value < 1e-10) и НКК (P-OR: 0,43, p value = 0,008), чем у пациентов с ЯК (P-OR: 0,53, p value < 1e-10) [9].

Метаанализ 23 исследований показал возможную протективную роль *H. pylori* в патогенезе БК, но неоднородность зарегистрированных исследований и возможность предвзятости публикаций ограничивали достоверность этих результатов [38].

В другом исследовании при выполнении эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта 49 пациентам с ЯК проводилось взятие биоптатов для гистологического исследования на наличие инфекции *H. pylori*. Микроорганизм был выявлен у 57,1% пациентов, при этом у пациентов с панколитом частота встречаемости *H. pylori* была ниже (11,1%), чем у больных, имеющих проявления левостороннего колита или проктита. Связи между распространенностью *H. pylori*, тяжестью течения заболевания и видом принимаемых лекарственных препаратов выявлено не было [8].

Протективная роль *H. pylori* в отношении развития аутоиммунных заболеваний [60] описана для бронхиальной астмы [61] и сахарного диабета 1 типа [33]. Механизмами, лежащими в основе защитной роли инфекции *H. pylori*, являются дифференциальная экспрессия острого и/или хронического местного воспалительного ответа слизистой оболочки, который может вызвать системное высвобождение цитокинов [56], которые, в свою очередь, могут снизить системные иммунные ответы и подавить аутоиммунные реакции. Возможным механизмом потенциальной защитной роли *H. pylori* против развития ВЗК может быть изменение иммунологического ответа хозяина от провоспалительного Th1/Th17-ответа к повышенному Т-регуляторному клеточному иммунному ответу [37, 59]. Кроме того, *H. pylori* способен индуцировать продукцию антибактериальных пептидов, которые противодействуют потенциально патогенным бактериям, вовлеченным в патогенез ВЗК [83].

## Эрадикация *H. pylori* и ВЗК

Установлено, что в эндемических районах с высокой распространенностью *H. pylori* наблюдается устойчивый рост заболеваемости ВЗК после широкого применения антихеликобактерной

терапии [75]. Есть работы, которые показывают, что после проведения эрадикационной терапии через 6–12 месяцев возрастает риск развития ВЗК [10], но работы других авторов опровергают

эту гипотезу [62]. Есть исследования, показывающие, что проведение эрадикации у *H. pylori*-позитивных больных ЯК не ухудшает течение основного заболевания [64].

**Таблица 1. Частота встречаемости *H. pylori* у больных ВЗК [цит. по 49 с измен.]**

Table 1. Prevalence of *H. pylori* in IBD patients [cit. 49 with changes]

БК, n CD, n	ЯК, n UC, n	Группа контроля (К), n Control group	Группа контроля, диагнозы Control group, diagnosis(es)	Метод верификации <i>H. pylori</i> <i>H. pylori</i> verification method	<i>H. pylori</i> (+) пациенты, % <i>H. pylori</i> (+) patients, %	Ссылка Reference
42	51	40	Синдром раздраженной кишки (СРК) Irritable bowel syndrome (IBS)	Уреазный дыхательный тест (УДТ), <i>H. pylori</i> IgG (+) Urease breath test (UDT), <i>H. pylori</i> IgG (+)	<b>ВЗК: 17.2 (БК 11.9, ЯК: 21.6, К: 25)</b> IBD: 17.2 (CD: 11.9, UC: 21.6, C: 25)	[54]
139	137	139	Функциональные кишечные расстройства Functional intestinal disorders	<i>H. pylori</i> IgG (+)	<b>ВЗК: 9.4 (БК: 5, ЯК: 14, К: 16)</b> IBD: 9.4 (CD: 5, UC: 14, C: 16)	[16]*
47	63	100	Доноры крови Blood donors	<i>H. pylori</i> IgG (+), УДТ, гистология <i>H. pylori</i> IgG (+), UDT, histology	<b>ВЗК: 21.8 (БК: 14.9, ЯК: 27, К: 52)</b> IBD: 21.8 (CD: 14.9, UC: 27, C: 52)	[15]*
67	41	43	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Биопсия Biopsy	<b>ВЗК: 28.7 (БК: 28.4, ЯК: 29.3, К: 39.5)</b> IBD: 28.7 (CD: 28.4, UC: 29.3, C: 39.5)	[11]*
123	93	216	Доноры крови Blood donors	<i>H. pylori</i> IgG (+), гистология <i>H. pylori</i> IgG (+), histology	<b>ВЗК: 48.1 (БК: 40.7, ЯК: 55.9, К: 58.8)</b> IBD: 48.1 (CD: 40.7, UC: 55.9, C: 58.8)	[51]*
32	40	72	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	УДТ UDT	<b>ВЗК: 47.2 (БК: 53.1, ЯК: 42.5, К: 61.1)</b> IBD: 47.2 (CD: 53.1, UC: 42.5, C: 61.1)	[57]
0	90	120	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Гистология, быстрый уреазный тест (БУТ) Histology, rapid urease test (RUT)	<b>ВЗК: 30 (БК: НД, ЯК: 30, К: 52.5)</b> IBD: 30 (CD: ND, UC: 30, C: 52.5)	[41]*
39	77	127	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<i>H. pylori</i> IgG (+)	<b>ВЗК: 31.7 (БК: 28.6, ЯК: 33.1, К: 55.1)</b> IBD: 31.7 (CD: 28.6, UC: 33.1, C: 55.1)	[77]*
94	185	70	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<i>H. pylori</i> IgG, IgA (+)	<b>ВЗК: 24.4 (БК: 12.9, ЯК: 29.7, К: 37.1)</b> IBD: 24.4 (CD: 12.9, UC: 29.7, C: 37.1)	[81]*
100	100	100	Острая бактериальная диарея Acute bacterial diarrhea	<i>H. pylori</i> IgG, IgA (+)	<b>ВЗК: 15 (БК: 13, ЯК: 18, К: 43)</b> IBD: 15, (CD: 13, UC: 18, C: 43)	[21]*
147	169	316	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	УДТ UDT	<b>ВЗК: 25.3 (БК: 17.7, ЯК: 32, К: 52.1)</b> IBD: 25.3 (CD: 17.7, UC: 32, C: 52.1)	[68]*
386	0	277	Доноры крови Blood donors	<i>H. pylori</i> IgG, IgA (+)	<b>ВЗК: 17.4 (БК: 17.4, ЯК: НД, К: 35.4)</b> IBD: 17.4 (CD: 17.4, UC: ND, C: 35.4)	[82]*
90	0	525	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Гистология Histology	<b>ВЗК: 16.7 (БК: 16.7, ЯК: НД, К: 40.2)</b> IBD: 16.7 (CD: 16.7, UC: ND, C: 40.2)	[42]*
38	0	12	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	УДТ UDT	<b>ВЗК: 8 (БК: 8, ЯК: НД, К: 42)</b> IBD: 8 (CD: 8, UC: ND, C: 42)	[4]*
80	39	98	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	<i>H. pylori</i> IgG (+)	<b>ВЗК: 27.5 (БК: 13.5, ЯК: 30.8, К: 41.7)</b> IBD: 27.5 (CD: 13.5, UC: 30.8, C: 41.7)	[36]*
51	82	200	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	УДТ UDT	<b>ВЗК: 12.8 (БК: 13.7, ЯК: 12.2, К: 39)</b> IBD: 12.8 (CD: 13.7, UC: 12.2, C: 39)	[58]*

БК, n CD, n	ЯК, n UC, n	Группа контроля (К), n Control group	Группа контроля, диагноз(ы) Control group, diagnosis(es)	Метод верификации <i>H. pylori</i> <i>H. pylori</i> verification method	<i>H. pylori</i> (+) пациенты, % <i>H. pylori</i> (+) patients, %	Ссылка Reference
36	0	36	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Гистология Histology	<b>ВЗК: 8.3 (БК: 8.3, UC: НД, К: 36.1)</b> IBD: 8.3 (CD: 8.3, UC: НД, C: 36.1)	[43]*
56	0	382	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Гистология Histology	<b>ВЗК: 32.1 (БК: 32.1, ЯК: НД, К: 46.1)</b> IBD: 32.1 (CD: 32.1, UC: НД, C: 46.1)	[53]
371	560	64 451	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Гистология Histology	<b>ВЗК: 4.5 (БК: 4, ЯК: 5, К: 9)</b> IBD: 4.5 (CD: 4, UC: 5, C: 9)	[70]*
43	0	74	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	УДТ UDT	<b>ВЗК: 51.2 (БК: 51.2, ЯК: НД, К: 70.3)</b> IBD: 51.2 (CD: 51.2, UC: ND, C: 70.3)	[48]
50	44	194	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Гистология, БУТ Histology, RUT	<b>ВЗК: 9.6 (БК: 14, ЯК: 4.5, К: 38.5)</b> IBD: 9.6 (CD: 14, UC: 4.5, C: 38.5)	[72]*
21	23	76	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	<i>H. pylori</i> IgG (+)	<b>ВЗК: 54.5 (БК: 52.2, ЯК: 57.1, К: 68)</b> IBD: 54.5 (CD: 52.2, UC: 57.1, C: 68)	[78]
104	104	416	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	УДТ UDT	<b>ВЗК: 19.7 (БК: 18.3, ЯК: 21.2, К: 48.8)</b> IBD: 19.7 (CD: 18.3, UC: 21.2, C: 48.8)	[87]*
229	0	248	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	УДТ, гистология, культуральный метод UDT, histology, cultural method	<b>ВЗК: 27.1 (БК: 27.1, ЯК: НД, К: 47.9)</b> IBD: 27.1 (CD: 27.1, UC: ND, C: 47.9)	[84]*
0	153	121	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	УДТ, гистология, культуральный метод UDT, histology, cultural method	<b>ВЗК: 30.5 (БК: НД, ЯК: 30.5, К: 57)</b> IBD: 30.5 (CD: ND, UC: 30.5, C: 57)	[27]

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , НД — нет данных

Note. \* —  $p < 0,05$ , ND — no data available.

**Таблица 2. Распространенность *H. pylori* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, принимающих препараты 5-аминосалициловой кислоты**

Table 2. Prevalence of *H. pylori* in patients with inflammatory bowel disease administered with 5-aminosalicylic acid preparations

Автор Author	Распространенность <i>H. pylori</i> у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, % The prevalence of <i>H. pylori</i> in patients with inflammatory bowel disease, %	Распространенность <i>H. pylori</i> у пациентов в группе контроля, % The prevalence of <i>H. pylori</i> in patients in the control group, %
Pearce C.V. et al. [54]	<b>ЯК:</b> Средняя — 21,6 У пациентов, принимающих препараты 5-аминосалициловой кислоты, — 17,6 <b>БК:</b> Средняя — 11,9 У пациентов, принимающих препараты 5-аминосалициловой кислоты, — 3,6 UC: Average — 21.6 Patients taking 5-aminosalicylic acid preparations — 17.6 CD: Average — 11.9 Patients taking 5-aminosalicylic acid preparations — 3.6	25
Piodi L.P. et al. [57]	<b>ВЗК — 47</b> У пациентов, принимающих препараты 5-аминосалициловой кислоты, — 34 IBD — 47 Patients taking 5-aminosalicylic acid preparations — 34	61

Таблица 3. Сравнительная частота встречаемости *H. pylori* (+) и *H. pylori* (-) гастрита у пациентов с ВЗКTable 3. A comparative incidence of *H. pylori* (+) and *H. pylori* (-) gastritis in patients with IBD

БК, n CD, n	ЯК, n UC, n	Группа контроля (К), n Control group (C), n	Группа контроля, диагноз(ы) Control group, diagnosis(es)	Биопсия Biopsy	<i>H. pylori</i> (+) гастрит, % <i>H. pylori</i> (+) gastritis, %	<i>H. pylori</i> (-) гастрит, % <i>H. pylori</i> (-) gastritis, %	Ссылка Reference
37	43	41	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Анtrum, тело Antrum, corpus	БК: 27, ЯК: 37.2, К: 53.7 CD: 27, UC: 37.2, C: 53.7	БК: 29.6, ЯК: 22.2, К: 10.5 CD: 29.6, UC: 22.2, C: 10.5	[23]
141	79	141	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Анtrum, угол, тело Antrum, angle, corpus	БК: 33, ЯК: 47, К: 60 CD: 33, UC: 47, C: 60	БК: 43, ЯК: 12, К: 19 CD: 43, UC: 12, C: 19	[51]
75	0	200	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Анtrum, тело Antrum, corpus	БК: 33.3, ЯК: нД, К: 48 CD: 33.3, UC: нД, C: 48	БК: 39, ЯК: нД, К: 0.8 CD: 39, UC: нД, C: 0.8	[46]
208	280	4943	Пациенты без ВЗК Patients without IBD	Анtrum, тело Antrum, corpus	БК: 4, ЯК: 6, К: 7 CD: 4, UC: 6, C: 7	БК: 5, ЯК: 0, К: 0 CD: 5, UC: 0, C: 0	[71]
67	41	43	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Анtrum, тело Antrum, corpus	БК: 17.6, ЯК: 6.4, К: 20 CD: 17.6, UC: 6.4, C: 20	БК: 45.4, ЯК: 15.6, К: 30 CD: 45.4, UC: 15.6, C: 30	[11]
62	0	0	Нет данных (нД) No data (ND)	Анtrum, тело Antrum, corpus	БК: 9.7, ЯК: нД, К: нД CD: 9.7, UC: нД, C: нД	БК: 32, ЯК: нД, К: нД CD: 32, UC: нД, C: нД	[20]

## Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при персистенции инфекции *H. pylori* у больных ВЗК

Установлено, что у пациентов с ВЗК преобладает умеренно выраженный активный антральный гастрит с явлениями атрофии, наибольшая степень выраженности которой наблюдается у пациентов в возрасте до 30 лет. Степень выраженности кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка у пациентов с ВЗК зависит от длительности клинического течения заболевания. При ВЗК выраженность и активность гастрита, атрофические изменения слизистой оболочки желудка и степень инвазии *H. pylori* не зависят от длительности течения и локализации патологического процесса в кишечнике. Также у пациентов с ВЗК определяется повышенная кислотообразующая функция желудка. Базисная терапия ВЗК препаратами 5-аминосалициловой кислоты снижает выраженность и активность гастрита, степень выраженности атрофии, степень инвазии слизистой оболочки желудка *H. pylori* и риск инфицирования *H. pylori* данной категории пациентов [1] Есть данные, что препараты 5-аминосалициловой кислоты могут привести к так называемой «спонтанной эрадикации» хеликобактерной инфекции [15, 41, 51, 54, 57] (табл. 2). При постановке пациенту диагноза БК следует помнить, что изменения в желудке могут объясняться не банальным хеликобактерным гастритом, а носить специфический характер. Сравнительная частота встречаемости *H. pylori* (+) и *H. pylori* (-) гастрита у пациентов с ВЗК представлена в табл. 3. В этом случае стандартная эрадикационная терапия не будет высокоэффективной, а в ряде случаев не является необходимой. К основным эндоскопическим признакам гастродуоденальной болезни Крона, которая присутствует у 70–80% данной категории пациентов (по данным гистологического исследования), относятся: зазубренность складок Керкрина, эритема, ранимость, эрозии, линейные язвы (змеевидные, «ствол бамбука»), эффект «булыжной мостовой», утолщение складок, стриктуры [2].

В заключение следует отметить, что связь между *H. pylori*-инфекцией и ВЗК по-прежнему вызывает споры. Несомненно, изучение возможного влияния персистенции микроорганизма на развитие БК и ЯК заслуживает дальнейшего изучения. Неясно, является ли предполагаемый протективный эффект *H. pylori* у пациентов с ВЗК реальным или снижение распространенности инфекции у данной категории пациентов связано с влиянием других факторов. Необходимы дальнейшие расширенные исследования по изучению роли *H. pylori* и его эрадикации в патогенезе ВЗК.

## Список литературы/References

1. Белоусова Е.И. Терапия воспалительных заболеваний кишечника: настоящее и будущее // Врач. 2002. № 2. С. 36–39. [Belousova E.I. Therapy of inflammatory bowel diseases: present and future. *Vrach = The Doctor*, 2002, no. 2, pp. 36–39. (In Russ.)]
2. Румянцев В.Г. Хеликобактерная инфекция и воспалительные заболевания кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 72–77. [Rumyantsev V.G. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease. *Eksperimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologia = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2006, no. 1, pp. 72–77. (In Russ.)]
3. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. 572 с. [Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Helicobacter pylori infection in clinical practice. *St. Petersburg: InformMed*, 2011. 572 p. (In Russ.)]
4. Ando T., Watanabe O., Ishiguro K., Maeda O., Ishikawa D., Minami M., Hasegawa M., Kondo S., Goto Y., Ohmiya N., Niwa Y., Goto H. Relationships between *Helicobacter pylori* infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, vol. 23, no. S2, pp. S193–S197. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05438.x
5. Basset C., Holton J., Bazeos A., Vaira D., Bloom S. Are *Helicobacter* species and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? *Dig. Dis. Sci.*, 2004, vol. 49, pp. 1425–1432. doi: 10.1023/b:ddas.0000042241
6. Bell S.J., Chisholm S.A., Owen R.J., Borriello S.P., Kamm M.A. Evaluation of *Helicobacter* species in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 18, no. 5, pp. 481–486. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01703.x
7. Bohr U.R., Glasbrenner B., Primus A., Zagoura A., Wex T., Malferttheiner P. Identification of enterohepatic *Helicobacter* species in patients suffering from inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, pp. 2766–2768. doi: 10.1128/jcm.42.6.2766-2768.2004
8. Caner S., Altınbaş A., Yeşil Y., Beyazit Y., Yılmaz B., Yüksel O. The relation between *Helicobacter pylori* and ulcerative colitis. *Turk. J. Med. Sci.*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 820–823. doi: 10.3906/sag-1305-39
9. Castaño-Rodríguez N., Kaakoush N.O., Lee W.S., Mitchell H.M. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2017, vol. 66, no. 2, pp. 235–249. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310545
10. Chiba M., Tsuji T., Takahashi K., Komatsu M., Sugawara T., Ono I. Onset of ulcerative colitis after *Helicobacter pylori* eradication therapy: a case report. *Perm. J.*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. e115–e118. doi: 10.7812/TPP/15-085
11. D'Inca R., Sturniolo G., Cassaro M., di Pace C., Longo G., Callegari I., Rugge M. Prevalence of upper gastrointestinal lesions and *Helicobacter pylori* infection in Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, vol. 43, pp. 988–992. doi: 10.1023/A:1018870415898
12. Di Tommaso A., Xiang Z., Bugnoli M., Pileri P., Figura N., Bayeli P.F., Rappuoli R., Abrignani S., De Magistris M.T. *Helicobacter pylori*-specific CD4<sup>+</sup> T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, pp. 1102–1106.
13. Duchmann R., Märker-Hermann E., Meyer zum Büschenfelde K.H. Bacteria-specific T-cell clones are selective in their reactivity towards different enterobacteria or *H. pylori* and increased in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Immunol.*, 1996, vol. 44, pp. 71–79. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-273.x
14. Elizalde J.I., Gómez J., Panés J., Lozano M., Casadevall M., Ramírez J., Pizcueta P., Marco F., Rojas F.D., Granger D.N., Piqué J.M. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 100, pp. 996–1005. doi: 10.1172/jci119650
15. El-Omar E., Penman I., Cruikshank G., Dover S., Banerjee S., Williams C., McColl K.E. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut*, 1994, vol. 35, pp. 1385–1388. doi: 10.1136/gut.35.10.1385
16. Feeney M.A., Murphy F., Clegg A.J., Trebble T.M., Sharer N.M., Snook J.A. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, vol. 14, pp. 529–534. doi: 10.1097/00042737-200205000-00010
17. Fox J.G., Boutin S.R., Handt L.K., Taylor N.S., Xu S., Rickman B., Marini R.P., Dewhirst F.E., Paster B.J., Motzel S., Klein H.J. Isolation and characterization of a novel *Helicobacter* species, “*Helicobacter Macacae*,” from rhesus monkeys with and without chronic idiopathic colitis. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, vol. 45, pp. 4061–4063. doi: 10.1128/JCM.01100-07
18. Garza-González E., Pérez-Pérez G.I., Mendoza-Ibarra S.I., Flores-Gutiérrez J.P., Bosques-Padilla F.J. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-Eastern Mexican population. *Int. J. Immunogenet.*, 2010, vol. 37, pp. 355–359. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00932.x
19. Grehan M., Danon S., Lee A., Daskalopoulos G., Mitchell H. Absence of mucosa-associated colonic *Helicobacters* in an Australian urban population. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, pp. 874–876. doi: 10.1128/JCM.42.2.874-876.2004
20. Halme L., Kärkkäinen P., Rautelin H., Kosunen T.U., Sipponen P. High frequency of *Helicobacter* negative gastritis in patients with Crohn's disease. *Gut*, 1996, vol. 38, pp. 379–383. doi: 10.1136/gut.38.3.379
21. Halme L., Rautelin H., Leidenius M., Kosunen T.U. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease. *J. Clin. Pathol.*, 1996, vol. 49, pp. 65–67. doi: 10.1136/jcp.49.1.65
22. Hansen R., Thomson J.M., Fox J.G., El-Omar E.M., Hold G.L. Could *Helicobacter* organisms cause inflammatory bowel disease? *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2011, vol. 61, pp. 1–14. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00744
23. Hong C.H., Park D.I., Choi W.H., Park J.H., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., Kim B.I., Kim D.H., Kim M.K., Chae S.W., Lee K.B., Sohn J.H., Oh S.J. The clinical usefulness of focally enhanced gastritis in Korean patients with Crohn's disease. *Korean J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 53, pp. 23–28
24. Huijsdens X.W., Linskens R.K., Koppes J., Tang Y.L., Meuwissen S.G., Vandenbroucke-Grauls C.M., Savelkoul P.H. Detection of *Helicobacter* species DNA by quantitative PCR in the gastrointestinal tract of healthy individuals and of patients with inflammatory bowel disease. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2004, vol. 41, pp. 79–84. doi: 10.1016/j.femsim.2004.01.007
25. Jergens A.E., Wilson-Welder J.H., Dorn A., Henderson A., Liu Z., Evans R.B., Hostetter J., Wannemuehler M.J. *Helicobacter bilis* triggers persistent immune reactivity to antigens derived from the commensal bacteria in gnotobiotic C3H/HeN mice. *Gut*, 2007, vol. 56, pp. 934–940. doi: 10.1136/gut.2006.099242



26. Jiang H.Q., Kushnir N., Thurnheer M.C., Bos N.A., Cebra J.J. Monoassociation of SCID mice with *Helicobacter muridarum*, but not four other enterics, provokes IBD upon receipt of T cells. *Gastroenterology*, 2002, vol. 122, pp. 1346–1354. doi: 10.1053/gast.2002.32959
27. Jin X., Chen Y.P., Chen S.H., Xiang Z. Association between *Helicobacter Pylori* infection and ulcerative colitis — a case control study from China. *Int. J. Med. Sci.*, 2013, vol. 10, no. 11, pp. 1479–1484. doi: 10.7150/ijms.6934
28. Kaakoush N.O., Holmes J., Octavia S., Man S.M., Zhang L., Castaño-Rodríguez N., Day A.S., Leach S.T., Lemberg D.A., Dutt S., Stormon M., O’Loughlin E.V., Magoffin A., Mitchell H. Detection of *Helicobacteraceae* in intestinal biopsies of children with Crohn’s disease. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, pp. 549–557. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00792.x
29. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. *Helicobacter*, 2004, vol. 9, pp. 115–123. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00207.x
30. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *J. Med. Microbiol.*, 2001, vol. 50, pp. 1021–1029. doi: 10.1099/0022-1317-50-12-1021
31. Keenan J.I., Beaugie C.R., Jasmann B., Potter H.C., Collett J.A., Frizelle F.A. *Helicobacter* species in the human colon. *Colorectal Dis.*, 2010, vol. 12, pp. 48–53. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01672.x
32. Kelly S.M., Pitcher M.C., Farmery S.M., Gibson G.R. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology*, 1994, vol. 107, pp. 1671–1674. doi: 10.1016/0016-5085(94)90806-0
33. Krause I., Anaya J.M., Fraser A., Barzilai O., Ram M., Abad V., Arango A., García J., Shoenfeld Y. Anti-infectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodies in patients with type I diabetes mellitus and their close family members. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2009, vol. 1173, pp. 633–639. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04619.x
34. Kullberg M.C., Ward J.M., Gorelick P.L., Caspar P., Hieny S., Cheever A., Jankovic D., Sher A. *Helicobacter hepaticus* triggers colitis in specific-pathogen-free interleukin-10 (IL-10)-deficient mice through an IL-12- and gamma interferon-dependent mechanism. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, pp. 5157–5166.
35. Laharie D., Asencio C., Asselineau J., Bulois P., Bourreille A., Moreau J., Bonjean P., Lamarque D., Pariente A., Soulé J.C., Charachon A., Coffin B., Perez P., Mégraud F., Zerbib F. Association between entero-hepatic *Helicobacter* species and Crohn’s disease: a prospective cross-sectional study. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 30, pp. 283–293. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04034.x
36. Lidar M., Langevitz P., Barzilai O., Ram M., Porat-Katz B.S., Bizzaro N., Tonutti E., Maieron R., Chowers Y., Bar-Meir S., Shoenfeld Y. Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease: insinuations at a true pathogenic role. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2009, vol. 1173, pp. 640–648. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04673.x
37. Lundgren A., Strömberg E., Sjöling A., Lindholm C., Enarsson K., Edebo A., Johnsson E., Suri-Payer E., Larsson P., Rudin A., Svennerholm A.M., Lundin B.S. Mucosal FOXP3-expressing CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, pp. 523–531. doi: 10.1128/IAI.73.1.523-531.2005
38. Luther J., Dave M., Higgins P.D., Kao J.Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2010, vol. 16, pp. 1077–1084. doi: 10.1002/ibd.21116
39. Man S.M., Zhang L., Day A.S., Leach S., Mitchell H. Detection of enterohepatic and gastric *Helicobacter* species in fecal specimens of children with Crohn’s disease. *Helicobacter*, 2008, vol. 13, pp. 234–238. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00607.x
40. Mansour L., El-Kalla F., Kobtan A., Abd-Elsalam S., Yousef M., Soliman S., Ali L.A., Elkhawany W., Amer I., Harras H., Hagra M.M., Elhendawy M. *Helicobacter pylori* may be an initiating factor in newly diagnosed ulcerative colitis patients: a pilot study. *World J. Clin. Cases*, 2018, vol. 6, no. 13, pp. 641–649. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.641
41. Mantzaris G.J., Archavlis E., Zografos C., Zavos K., Petraki K., Triadaphyllou G. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulfasalazine. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, vol. 90: 1900.
42. Matsumura M., Matsui T., Hatakeyama S., Mataka H., Uno H., Sakurai T., Yao T., Oishi T., Iwashita A., Fujioka T. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and correlation between severity of upper gastrointestinal lesions and *H. pylori* infection in Japanese patients with Crohn’s disease. *J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 36, pp. 740–747. doi: 10.1007/s005350170015
43. Meining A., Bayerdörffer E., Bastlein E., Raudis N., Thiede C., Cyrus B., Krämer W., Klann H., Labenz J., Stolte M. Focal inflammatory infiltrations in gastric biopsy specimens are suggestive of Crohn’s disease. Crohn’s Disease Study Group, Germany. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 32, pp. 813–818. doi: 10.3109/00365529708996539
44. Meyer F., Wilson K.T., James S.P. Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, pp. 6265–6272. doi: 10.1128/IAI.68.11.6265-6272.2000
45. Monceaux C.P., Testerman T.L., Bektor M., Jordan P., Adegboyega P., McGee D.J., Jennings M.H., Parker C.P., Gupta S., Yi P., Ganta V.C., Galous H., Manas K., Alexander J.S. *Helicobacter* infection decreases basal colon inflammation, but increases disease activity in experimental IBD. *Open J. Gastroenterol.*, 2013, vol. 3, pp. 177–189. doi: 10.4236/ojgas.2013.33029
46. Oberhuber G., Püspök A., Oesterreicher C., Novacek G., Zauner C., Burghuber M., Vogelsang H., Pötzi R., Stolte M., Wrba F. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology*, 1997, vol. 112, pp. 698–706. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041230
47. Oliveira A.G., das Graças Pimenta Sanna M., Rocha G.A., Rocha A.M., Santos A., Dani R., Marinho F.P., Moreira L.S., de Lourdes Abreu Ferrari M., Moura S.B., Castro L.P., Queiroz D.M. *Helicobacter* species in the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, pp. 384–386. doi: 10.1128/jcm.42.1.384-386.2004
48. Oliveira A.G., Rocha, G.A., Rocha A.M., Sanna M.d., Moura S.B., Dani R., Marinho F.P., Moreira L.S., Ferrari M., Castro L.P., Queiroz D.M. Isolation of *Helicobacter pylori* from the intestinal mucosa of patients with Crohn’s disease. *Helicobacter*, vol. 11, no. 1, pp. 2–9. doi: 10.1111/j.0083-8703.2006.00368.x
49. Papamichael K., Konstantopoulos P., Mantzaris G.J. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, pp. 6374–6385. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6374
50. Papamichael K.X., Papaioannou G., Karga H., Roussos A., Mantzaris G.J. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is there a link? *World J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 15, pp. 2701–2707. doi: 10.3748/wjg.15.2701

51. Parente F., Molteni P., Bollani S., Maconi G., Vago L., Duca P.G., Rembacken B., Axon A.T., Bianchi Porro G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 32, pp. 1140–1146. doi: 10.3109/00365529709002994
52. Parlak E., Ulker A., Dişibeyaz S., Alkim C., Dağlı U. There is no significant increase in the incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease in Turkey. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, vol. 33, pp. 87–88. doi: 10.1097/00004836-200107000-00025
53. Pascasio J.M., Hammond S., Qualman S.J. Recognition of Crohn disease on incidental gastric biopsy in childhood. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2003, vol. 6, pp. 209–214. doi: 10.1007/s10024-002-0601-0
54. Pearce C.B., Duncan H.D., Timmis L., Green J.R. Assessment of the prevalence of infection with *Helicobacter pylori* in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, vol. 12, pp. 439–443. doi: 10.1097/00042737-200012040-00012
55. Pellicano R., Bresso F., Demarchi B., Bertolusso L., Sapone N., Rizzetto M., Astegiano M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease: pilot study. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2010, vol. 102, pp. 675–666. doi: 10.4321/s1130-01082010001100017
56. Perri F., Clemente R., Festa V., De Ambrosio C.C., Quitadamo M., Fusillo M., Grossi E., Andriulli A. Serum tumour necrosis factor-alpha is increased in patients with *Helicobacter pylori* infection and CagA antibodies. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, vol. 31, pp. 290–294.
57. Piodi L.P., Bardella M., Rocchia C., Cesana B.M., Baldassarri A., Quatrini M. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2003, vol. 36, pp. 22–25. doi: 10.1097/00004836-200301000-00008
58. Prónai L., Schandl L., Orosz Z., Magyar P., Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease — antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter*, 2004, vol. 9, pp. 278–283. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00223.x
59. Rad R., Brenner L., Bauer S., Schwendy S., Layland L., da Costa C.P., Reindl W., Dossumentkova A., Friedrich M., Saur D., Wagner H., Schmid R.M., Prinz C. CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup> T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo. *Gastroenterology*, 2006, vol. 131, pp. 525–537. doi: 10.1053/j.gastro.2006.05.001
60. Ram M., Barzilai O., Shapira Y., Anaya J.M., Tincani A., Stojanovich L., Bombardieri S., Bizzaro N., Kivity S., Agmon Levin N., Shoenfeld Y. *Helicobacter pylori* serology in autoimmune diseases — fact or fiction? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, vol. 51, pp. 1075–1082. doi: 10.1515/ccm-2012-0477
61. Reibman J., Marmor M., Filner J., Fernandez-Beros M.E., Rogers L., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One*, 2008, vol. 3, e4060. doi: 10.1371/journal.pone.0004060
62. Rosania R., Von Arnim U., Link A., Rajilic-Stojanovic M., Franck C., Canbay A., Malfertheiner P., Venerito M. *Helicobacter pylori* eradication therapy is not associated with the onset of inflammatory bowel diseases. A case-control study. *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2018, vol. 27, no. 2, pp. 119–125. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.272.hpy
63. Ruuska T., Vaajalahti P., Arajärvi P., Mäki M. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1994, vol. 19, pp. 181–186. doi: 10.1097/00005176-199408000-00007
64. Shinzaki S., Fujii T., Bamba S., Ogawa M., Kobayashi T., Oshita M., Tanaka H., Ozeki K., Takahashi S., Kitamoto H. Seven days triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* does not alter the disease activity of patients with inflammatory bowel disease. *Intest. Res.*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 609–618. doi: 10.5217/ir.2018.00044
65. Shomer N.H., Dangler C.A., Schrenzel M.D., Fox J.G. *Helicobacter bilis*-induced inflammatory bowel disease in scid mice with defined flora. *Infect. Immun.*, 1997, vol. 65, pp. 4858–4864.
66. Smoot D.T., Mobley H.L., Chippendale G.R., Lewison J.F., Resau J.H. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect. Immun.*, 1990, vol. 58, pp. 1992–1994.
67. Smythies L.E., Waites K.B., Lindsey J.R., Harris P.R., Ghiara P., Smith P.D. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN $\gamma$ , gene-deficient mice. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, pp. 1022–1029.
68. Song M.J., Park D.I., Hwang S.J., Kim E.R., Kim Y.H., Jang B.I., Lee S.H., Ji J.S., Shin S.J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients with inflammatory bowel disease, a multicenter study. *Korean J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 53, pp. 341–347. doi: 10.4166/kjg.2009.53.6.341
69. Sonnenberg A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013, vol. 38, pp. 329–342. doi: 10.1111/apt.12380
70. Sonnenberg A., Genta R.M. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 35, pp. 469–476. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x
71. Sonnenberg A., Melton S.D., Genta R.M. Frequent occurrence of gastritis and duodenitis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, vol. 17, pp. 39–44. doi: 10.1002/ibd.21356
72. Śladek M., Jedynek-Wasowicz U., Wedrychowicz A., Kowalska-Duplaga K., Pieczarkowski S., Fyderek K. The low prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed inflammatory bowel disease children and adolescent. *Przegl. Lek.*, 2007, vol. 64, no. 3, pp. 65–67.
73. Streutker C.J., Bernstein C.N., Chan V.L., Riddell R.H., Croitoru K. Detection of species-specific *Helicobacter* ribosomal DNA in intestinal biopsy samples from a population-based cohort of patients with ulcerative colitis. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, pp. 660–664. doi: 10.1128/jcm.42.2.660-664.2004
74. Sturegård E., Hertervig E., Sjunnesson H., Wadström T. *Helicobacter* species in human colon biopsies. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, vol. 19, pp. 613–614. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01880.x
75. Thia K.T., Loftus E.V., Sandborn W.J., Yang S.K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 103, pp. 3167–3182. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x

76. Thomson J.M., Hansen R., Berry S.H., Hope M.E., Murray G.I., Mukhopadhyaya I., McLean M.H., Shen Z., Fox J.G., El-Omar E., Hold G.L. Enterohepatic helicobacter in ulcerative colitis: potential pathogenic entities? *PLoS One*, 2011, vol. 6: e17184. doi: 10.1371/journal.pone.0017184
77. Triantafyllidis J.K., Gikas A., Apostolidis N., Merikas E., Mallas E., Peros G. The low prevalence of helicobacter infection in patients with inflammatory bowel disease could be attributed to previous antibiotic treatment. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, vol. 98, pp. 1213–1214. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07434.x
78. Valle J., Kekki M., Sipponen P., Ihamäki T., Siurala M. Longterm course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1996, vol. 31, pp. 546–550. doi: 10.3109/0036552960900912
79. Van Amsterdam K., van Vliet A.H., Kusters J.G., van der Ende A. Of microbe and man: determinants of Helicobacter pylori-related diseases. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2006, vol. 30, pp. 131–156. doi: 10.1111/j.1574-6976.2005.00006.x
80. Varas-Lorenzo M.J., Muñoz-Agell F. Is Helicobacter pylori active infection increased or decreased in Crohn's disease? *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2010, vol. 102, pp. 509–510. doi: 10.4321/s1130-01082010000800013
81. Väre P.O., Heikius B., Silvennoinen J.A., Karttunen R., Niemelä S.E., Lehtola J.K., Karttunen T.J. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in inflammatory bowel disease: is Helicobacter pylori infection a protective factor? *Scand. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 36, pp. 1295–1300. doi: 10.1080/003655201317097155
82. Wagtmans M.J., Witte A.M., Taylor D.R., Biemond I., Veenendaal R.A., Verspaget H.W., Lamers C.B., van Hogezaand R.A. Low seroprevalence of Helicobacter pylori antibodies in historical sera of patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 32, pp. 712–718. doi: 10.3109/00365529708996523
83. Wehkamp J., Fellermann K., Herrlinger K.R., Bevins C.L., Stange E.F. Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, vol. 2, pp. 406–415. doi: 10.1038/ncpgasthep026
84. Xiang Z., Chen Y.P., Ye Y.F., Ma K.F., Chen S.H., Zheng L., Yang Y.D., Jin X. Helicobacter pylori and Crohn's disease: a retrospective single-center study from China. *World J. Gastroenterol.*, 2013, vol. 19, pp. 4576–4581. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4576
85. Zhang L., Danon S.J., Grehan M., Chan V., Lee A., Mitchell H. Natural colonization with Helicobacter species and the development of inflammatory bowel disease in interleukin10-deficient mice. *Helicobacter*, 2005, vol. 10, pp. 223–230. doi: 10.1111/j.1523-5378.2005.00314.x
86. Zhang L., Day A., McKenzie G., Mitchell H. Nongastric Helicobacter species detected in the intestinal tract of children. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, pp. 2276–2279. doi: 10.1128/jcm.02017-05
87. Zhang S., Zhong B., Chao K., Xiao Y., Cui Y., Gao X., Chen B., He Y., Hu P., Chen M., Mitchell H.M. Role of Helicobacter species in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, pp. 1987–1989. doi: 10.1128/JCM.02630-10

**Авторы:**

**Успенский Ю.П.**, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

**Барышникова Н.В.**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

**Суворов А.Н.**, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; зав. отделом молекулярной микробиологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

**Сварваль А.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов, ФБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Uspenskiy Yu.P.**, PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; professor of the Department of Internal Medicine, Stomatological Faculty, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Baryshnikova N.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Researcher of the Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

**Suvorov A.N.**, RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies, Faculty of Stomatology and Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

**Svarval A.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Pathogen Identification, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.