

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи



Жадан Елена Сергеевна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ
ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Майлян Эдуард Апетнакович

Донецк – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Основные характеристики, биологические свойства и эпидемиология <i>H. pylori</i>	13
1.2. Клинические ассоциации между хеликобактерной инфекцией и остеопорозом.....	24
1.3. Иммунные механизмы в патогенезе хеликобактериоза и остеопороза.....	30
1.4. Принципы терапии хеликобактерной инфекции и остеопороза.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Иммунологические и инструментальные методы исследования.....	46
2.3. Статистические методы исследования.....	49
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ЕЕ СВЯЗЬ С ОСТЕОПОРОЗОМ.....	51
3.1. Ассоциация позитивных тестов на антитела к <i>H. pylori</i> с остеопорозом у женщин постменопаузального возраста.....	51
3.2. Анализ минеральной плотности кости разных отделов скелета у женщин в постменопаузе, серопозитивных на <i>H. pylori</i>	56
ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ НАСЫЩЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ <i>H. PYLORI</i>	73
4.1. Сывороточные уровни 25(ОН)D при постменопаузальном остеопорозе у женщин с позитивным тестом на антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	73
4.2. Сывороточные уровни про- и противовоспалительных цитокинов при постменопаузальном остеопорозе у женщин с позитивным тестом на антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	77

4.3. Сывороточные уровни OPG и RANKL при постменопаузальном остеопорозе у женщин с позитивным тестом на антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	91
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ <i>H. PYLORI</i>	101
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	108
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хеликобактерная инфекция – наиболее распространенное хроническое бактериальное заболевание. Возбудителем является грамотрицательная патогенная бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). На сегодняшний день заболеваемость хеликобактерной инфекцией во всем мире не снижается и остается на довольно высоком уровне. Имеющиеся к настоящему времени данные крупномасштабных исследований свидетельствуют, что хеликобактером может быть инфицировано более чем 4 миллиарда (млрд.) людей по всему миру. Однако у большинства представителей популяции симптомы патологии не развиваются [92]. В Российской Федерации (РФ) распространенность хеликобактериоза может достигать 78,5% населения страны [30].

Широкая распространенность и отсутствие благоприятной динамики показателей заболеваемости могут быть обусловлены высокой частотой бессимптомных и малосимптомных форм хеликобактериоза, поздним выявлением заболевания, не всегда эффективной антихеликобактерной терапией, очаговостью инфицирования в семьях, детских коллективах, учреждениях здравоохранения [32]. Большую роль в инфицировании и развитии хронической инфекции *H. pylori* отводят также состоянию иммунной системы [25, 71, 110].

Основным механизмом передачи считается фекально-оральный, а возникновение новых случаев заражения происходит в результате прямого контакта человека с человеком или, возможно, через контаминацию окружающей среды [43, 96].

Вышеуказанная бактерия была идентифицирована как основной фактор, способствующий развитию гастродуоденальной патологии, включая гастрит, пептическую язву и рак желудка (РЖ) [69, 122]. Тем не менее, из-за способности *H. pylori* вызывать системную воспалительную реакцию и влиять на различные патогенетические процессы, она также была связана с внегастроинтестинальными

проявлениями, включая нейродегенеративные, кардиоваскулярные, гематологические, дерматологические и метаболические нарушения [105, 153].

Предполагается, что инфекция *H. pylori* может оказывать влияние на развитие остеопороза (ОП) у женщин в постменопаузе [66]. Однако, несмотря на высокую распространенность хеликобактерной инфекции среди населения в целом, существуют разногласия относительно взаимосвязи между *H. pylori* и состоянием костной ткани. Данный вопрос изучался лишь в ограниченном числе исследований, ряд из которых показывает, что хронические гастродуоденальные и внежелудочные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, оказывают негативное воздействие на костный метаболизм и/или повышают риск переломов при ОП. Важно подчеркнуть, что результаты данных исследований противоречивы и требуют дальнейшего изучения [58, 87].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день роль хеликобактерной инфекции в патогенезе ОП изучена недостаточно. В то же время установлено, что инфицирование микроорганизмом *H. pylori* слизистой оболочки желудка (СОЖ) может оказывать значительное влияние на ее состояние и морфологические характеристики. Результатом такого воздействия является подавление бактерией выработки соляной кислоты в желудке, что может приводить к дисбалансу питательных веществ в организме. Недостаточное содержание соляной кислоты в желудке, возникающее при инфекции *H. pylori*, может привести к нарушению всасывания витамина D (VD) и уменьшению его уровня в организме человека [148]. Дефицит же VD является одной из причин формирования ОП.

Установлено, что *H. pylori* в результате взаимодействия с эпителием желудка может вызывать как местное, так и системное воспаление путем стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) - 1 β , -8, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и др. [58, 169]. Эти же медиаторы воспаления играют ключевую роль в патогенезе ОП, стимулируя активность остеокластов и усиливая резорбцию костной ткани [35, 66, 71]. Причем необходимо учитывать, что выработка провоспалительных цитокинов может быть

значительно выше у CagA-положительных пациентов, чем у серонегативных лиц [169]. Ген CagA – один из основных факторов патогенности *H. pylori*. Наличие CagA-позитивных штаммов возбудителя ассоциируется с более выраженным воспалением и повышенным риском развития пептической язвы и РЖ [97].

Следует подчеркнуть, что исследования, выполненные к настоящему времени и посвященные изучению роли хеликобактериоза в заболевании костной системы, в том числе постменопаузального остеопороза (ПМО), единичны и недостаточны для формулирования научно обоснованных выводов. В частности, недостаточно изучены особенности иммунного статуса, цитокинового баланса, маркеров цитокиновой системы OPG/RANKL/RANK, VD у женщин с ПМО, инфицированных *H. pylori*-CagA+ [58, 147].

До настоящего времени не было проведено совокупного исследования уровня витамина D и цитокинового профиля у женщин в период постменопаузы с разной степенью остеопоротических нарушений, учитывая результаты серологических анализов на суммарные антитела (АТ) класса G (Ig G), A (IgA), M (IgM) и АТ класса IgM к антигенам *H. pylori* CagA+ штаммов. Результаты изучения иммунных механизмов влияния *H. pylori* на развитие постменопаузального ОП позволят значительно расширить наши представления о механизме развития заболевания костной системы, обосновать подходы к прогнозированию ПМО, усовершенствовать персонифицированный подход в профилактике и лечении остеопороза у женщин постменопаузального возраста с учетом наличия инфекции *H. pylori*.

Связь работы с научными программами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом и является фрагментом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Изучить роль иммунных факторов в патогенезе заболеваний у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (2024-2027 гг., шифр УН 24.01.01), в которой соискатель является исполнителем.

Цель исследования: изучить вклад инфекции *H. pylori* в иммунопатогенез остеопоротических нарушений у женщин в постменопаузе и повысить эффективность лечения постменопаузального остеопороза.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность инфекции *H. pylori* (CagA+) среди женщин в постменопаузе, в том числе среди лиц с нормальной минеральной плотностью кости, пациентов с остеопенией и остеопорозом.

2. Исследовать у женщин постменопаузального возраста взаимосвязь минеральной плотности кости (МПК) в разных отделах скелета с инфицированностью *H. pylori* (CagA+).

3. Оценить показатели насыщенности витамином D женщин постменопаузального возраста, инфицированных *H. pylori* (CagA+), в том числе среди лиц с нормальной минеральной плотностью, пациентов с остеопенией и остеопорозом.

4. Определить сывороточные концентрации IL-1 β , -4, -6, -8, -10, -17, TNF- α , интерферона гамма (IFN- γ), а также остеопротегерина (OPG) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) у женщин в постменопаузе, серопозитивных на *H. pylori* (CagA+), в том числе среди лиц с нормальной минеральной плотностью, пациентов с остеопенией и остеопорозом.

5. Установить влияние хеликобактерной инфекции на ответ костной ткани при лечении препаратом ибандроновой кислоты и оценить роль проведенной хеликобактерной терапии в достижении эффекта от антиостеопоротического лечения.

Объект исследования: иммунопатогенез постменопаузального остеопороза у женщин.

Предмет исследования: цитокины, витамин D, хеликобактериоз, минеральная плотность костной ткани.

Научная новизна

1. Впервые на основании комплексного системного подхода с использованием современных методов исследования выполнен анализ иммунных

механизмов развития постменопаузального остеопороза у женщин, инфицированных *H. pylori*.

2. Впервые проведен анализ частоты позитивных серологических тестов на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) и антитела класса IgM к антигену CagA *H. pylori* у женщин в постменопаузе, в том числе среди лиц с нормальной минеральной плотностью, пациентов с остеопенией и остеопорозом.

3. Впервые установлена связь *H. pylori* с уменьшением МПК различных частей скелета, включая поясничный отдел позвоночника (L1-L4), проксимальные отделы и шейки обеих бедренных костей у женщин в постменопаузе, в том числе среди лиц с нормальной плотностью костной ткани, пациентов с остеопенией и остеопорозом.

4. Впервые установлены особенности цитокинового профиля (IL-1 β , -4, -6, -8, -10, -17, TNF- α , IFN- γ , OPG, RANKL) и сывороточных уровней 25(OH)D у женщин в постменопаузальном периоде, инфицированных CagA *H. pylori*.

5. Впервые доказана роль эрадикации *H. pylori* в достижении эффекта от антиостеопоротической терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследованные иммунные механизмы формирования постменопаузального остеопороза у женщин, инфицированных *H. pylori* (CagA+), существенно расширяют данные о патогенезе вышеуказанного заболевания скелета. Показано, что инфекция *H. pylori* с наличием цитотоксин-ассоциированного гена A способствует увеличению продукции цитокинов IL-6 и RANKL, а также может влиять на метаболизм витамина D, снижая его уровень. Эти изменения, ассоциированные с хеликобактерной инфекцией (увеличение концентраций остеокластогенных цитокинов, снижение уровней витамина D) обуславливают нарушение баланса между функцией остеобластов и остеокластов с превалированием последних и приводит к усилению резорбции костной ткани.

На основании полученных результатов обоснована целесообразность отнесения пациентов с инфекцией *H. pylori* (CagA+) в группу риска развития остеопороза для его ранней диагностики, профилактики и лечения. Показана

целесообразность тестирования женщин с ПМО на инфицированность *H. pylori* штаммами, положительными на CagA-антиген. При выявлении позитивного результата на *H. pylori* необходимо проведение эрадикации инфекции перед назначением антиостеопоротической терапии.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений: Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина», Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко».

Личный вклад соискателя

В процессе работы над диссертацией, соискатель под руководством научного руководителя сформулировал идею исследования, обосновал его актуальность и необходимость. Также самостоятельно определил цели, задачи и программу работы. Автором проведен анализ текущего состояния проблемы на основе научных публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертантом лично были отобраны женщины для участия в исследовании с учетом установленных критериев включения и исключения.

На основе результатов исследований соискателем самостоятельно был проведен анализ результатов, подготовлены все разделы диссертационной работы, сформулированы ключевые положения, выводы и практические рекомендации, а также оформлен автореферат. В работах, написанных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

В ходе исследования были использованы различные методы: клинические – для выявления ОП и инфекции *H. pylori* у женщин в период постменопаузы, а также для мониторинга их состояния в процессе лечения; инструментальные – для подтверждения диагноза остеопороза на основании показателей МПК/Т-критерия;

лабораторно-диагностические – для анализа маркеров *H. pylori*, иммунных показателей, уровня ВД; статистические – для математической обработки полученных данных.

Исследовательский дизайн состоял из двух этапов. В ходе первого этапа было проведено комплексное обследование 520 женщин, находящихся в постменопаузальном возрасте с целью изучения ассоциаций между инфекцией *H. pylori* и показателями остеоденситометрии различных отделов скелета, результатами лабораторных исследований иммунного статуса и уровнем насыщенности организма женщин ВД. На втором этапе исследования была оценена эффективность антиостеопоротической терапии у 123 женщин с ПМО в зависимости от наличия хеликобактерной инфекции.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин постменопаузального возраста с остеопорозом увеличена частота позитивных серологических тестов на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Инфицированные хеликобактериозом лица характеризуются уменьшением минеральной плотности различных участков скелета.

2. Инфекция *H. pylori* у женщин в постменопаузе, имеющих остеопороз, сопровождается уменьшением уровня 25-гидроксивитамина D, что может привести к нарушению процессов естественного ремоделирования костной ткани в сторону увеличения костной резорбции.

3. Особенностью хеликобактерной инфекции у женщин постменопаузального возраста с остеопорозом является увеличение продукции остеокластогенных цитокинов IL-6 и RANKL, что отражает наличие системного воспаления при хеликобактерной инфекции и обуславливает усиление резорбции костной ткани.

4. Наличие хеликобактериоза снижает эффективность лечения ибандроновой кислотой женщин с постменопаузальным остеопорозом и требует предварительной эрадикации *H. pylori*.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом репрезентативных клинико-лабораторных данных, применением современных исследовательских методов, корректным формированием выборок и выбором соответствующих методов математической обработки данных.

Результаты проведенных исследований были представлены на научно-практических конференциях: VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2022); XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2023); XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2023); XIII межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Научная весна 2023» (гг. Самара – Москва – Санкт-Петербург, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2023); 53-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицины» (г. Нальчик, 2023); III Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (г. Москва, 2023); Российской научно-практической конференции с международным участием «Ортогериатрия. Междисциплинарные диалоги» (г. Санкт-Петербург, 2023); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2024); Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (г. Санкт-Петербург, 2024); XVI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2024); XXVII Международной медико-

биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2024); VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2024).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования было опубликовано 23 научных работы, из них 6 статей в научных журналах, включенных в список ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК ДНР и РФ и 17 публикаций в материалах конгрессов и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 143 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами на 12 страницах и 27 рисунками на 14 страницах. Список использованной литературы содержит 172 научных публикации, в том числе 46 изложены кириллицей, 126 – латиницей, и занимает 21 страницу.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные характеристики, биологические свойства и эпидемиология *H. pylori*

H. pylori, являясь возбудителем инфекционного заболевания, остаётся серьёзной проблемой для мирового здравоохранения. Данная бактерия приводит к высокой заболеваемости и смертности, связанной с язвенной болезнью (ЯБ) и РЖ [24, 172].

H. pylori – мелкая грамотрицательная микроаэрофильная бактерия рода *Helicobacteraceae*, которая может длительное время сохраняться в человеческом организме (Рисунок 1.1). Имеет спиралевидную и кокковидную формы, 2,5-5,0 мкм в длину и приблизительно 0,5-1,0 мкм в диаметре. По мере старения бактерия утрачивает свою спиралеобразную форму и трансформируется в кокки, что помогает вышеуказанному патогену приспособливаться к определенным условиям среды (изменение температуры или рН, длительное культивирование и др.) [125, 149].

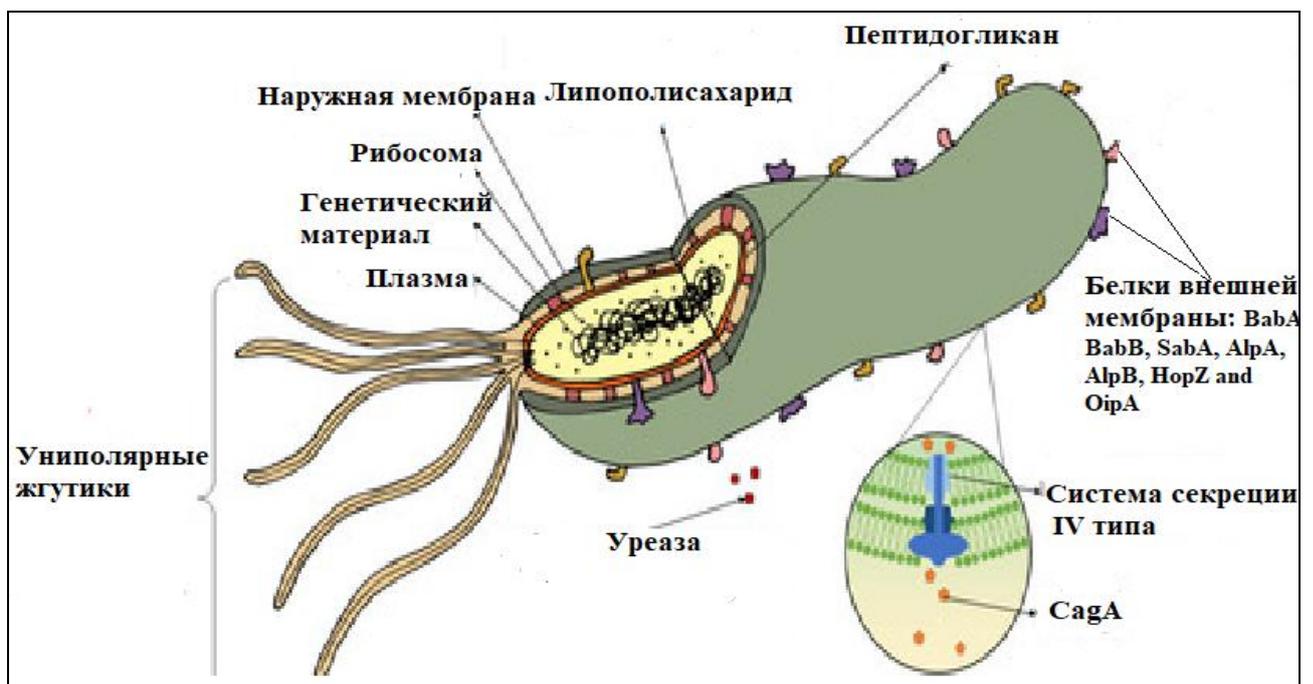


Рисунок 1.1 – Схематическое строение *H. pylori* [49]

Одним из основных факторов, облегчающих перемещение патогена к эпителиальной ткани желудка, является его способность к движению, достигаемая благодаря присутствию 4-6 жгутиков, покрытых оболочкой, имеющей структуру, напоминающую мембрану. Жгутик состоит из различных типов белковых компонентов: флагеллина FlaA, FlaB, FliD и FlgK, а также мембранного белка HraA. Следует отметить, что после инфицирования бактериальные флагеллины становятся основной мишенью для гуморального иммунитета. Благодаря спиралевидной форме и способности органелл двигаться, *H. pylori* может проникать в слой густой слизи, где pH более нейтральный, что способствует размножению микроорганизма и колонизации СОЖ [49, 63, 93].

Важным свойством бактерии является её способность секретировать компоненты гликокаликса. Это позволяет ей образовывать биопленку – неподвижный конгломерат клеток, окруженных внеклеточным матриксом, который состоит из белков, внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и полисахаридов [34]. Биоплёнка помогает *H. pylori* успешно колонизировать эпителиальные клетки и выживать в кислой и агрессивной среде желудка. Кроме того, биоплёнки делают бактерию более устойчивой к антибактериальным препаратам и помогают ей защититься от иммунного ответа организма хозяина [13].

Последние исследования показали, что бактерия *H. pylori* содержит множество различных факторов адгезии. Некоторые из них связываются с известными рецепторами клеток-хозяев, такими как ламинин, фосфатидилсерин и др. Геном микроорганизма содержит 32 гена, кодирующих белки внешней мембраны – специализированные адгезины *H. pylori*, такие как BabA, SabA, AlpA/B, HopZ и OipA [22, 49].

H. pylori секретирует литические ферменты, такие как уреаза, каталаза, муциназа, протеаза и фосфолипаза, которые повреждают защитный барьер слизистой желудка, снижая его гидрофобные качества и уменьшая толщину. В результате локальное снижение вязкости слизи вокруг бактерии приводит к

разрушению её слоистой структуры, что ещё более ослабляет протективные функции слизи, охраняющей эпителий от воздействия желудочного сока [38].

Ключевым фактором патогенности *H. pylori* является ее способность продуцировать уреазу с максимальной активностью при нейтральном уровне кислотности. Было установлено, что доля энзима в общем количестве белка микроорганизма составляет от 10 до 15%. По сравнению с другими бациллами, обладающими уреазной активностью, такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Providencia*, *H. pylori* отличается тем, что внеклеточная уреазы образуется за счёт автолиза части клеток и адсорбции энзима не только внутри, но и на мембране клетки [22]. Уреазы отличается исключительной возможностью ускорять расщепление мочевины, преобразуя её в аммиак и углекислый газ. Аммиак вступает в реакцию с ионами водорода, благодаря чему данный микроорганизм может поддерживать оптимальный уровень кислотности в окружающей её среде [34]. Такая последовательность биохимических реакций изменяет среду в сторону более щелочной. Этот способ преодоления кислотного барьера играет ключевую роль для выживания бактерии в агрессивной кислой среде желудка (Рисунок 1.2).

Важной особенностью хеликобактера является его микроаэрофильность, что проявляется в эффективном росте при концентрации кислорода от 2 до 5% с дополнительной потребностью в 5-10% углекислого газа и высокой влажности. Патоген развивается при температуре от 34⁰С до 40⁰С, при этом оптимальный температурный режим для его существования составляет 37⁰С. Несмотря на тот факт, что естественной для *H. pylori* считается кислая среда, этот организм классифицируется как нейтралофил. Бактерия выживает при кратковременном воздействии рН <4,0, но рост происходит при относительно узком диапазоне кислотного показателя от 6,0 до 8,0. Метаболизм бактериальной клетки поддерживается за счет энергии, которая высвобождается при усвоении аминокислот, источником которых является организм хозяина [125].

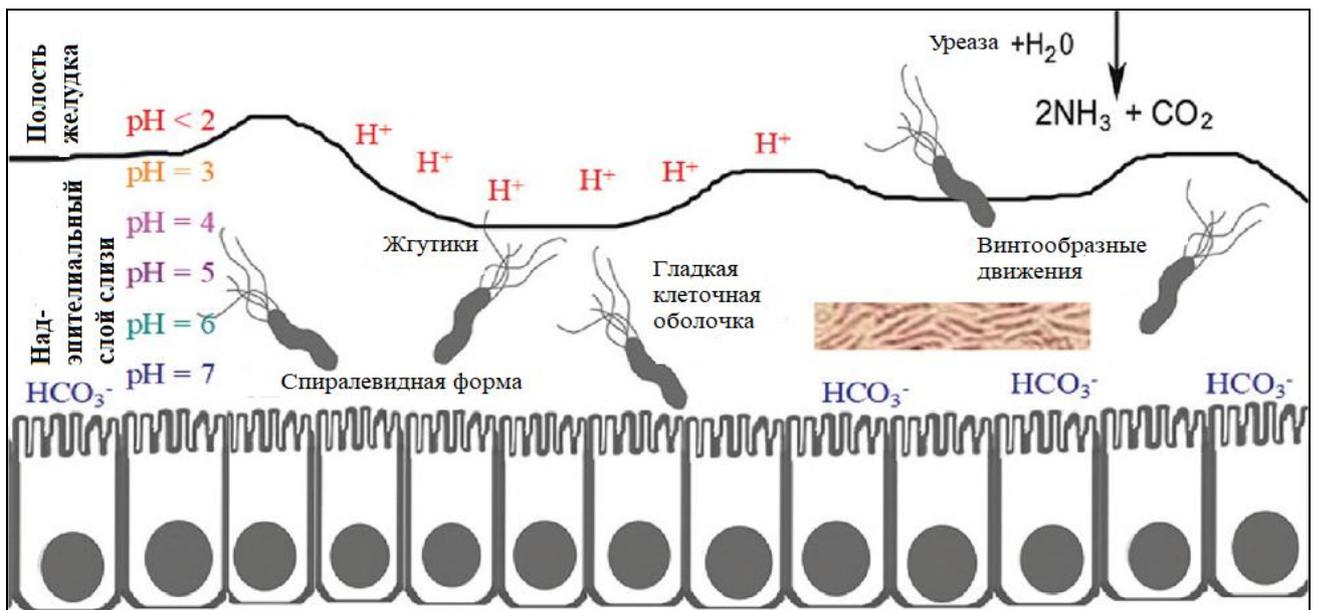


Рисунок 1.2 – Факторы, способствующие обсеменению *H. pylori* надэпителиального слоя слизистой оболочки желудка [34]

Большинство штаммов вышеуказанной бактерии помимо ферментов и адгезинов также синтезируют различные цитотоксины, которые играют значительную роль в развитии ЯБ и РЖ. Особенно хорошо изучен цитотоксин CagA, который кодируется одноименным геном – cytotoxin-associated gene A (*CagA*) [42, 97].

Ряд эпидемиологических исследований показал, что белок CagA выявляется у 50-60% штаммов *H. pylori*. Поэтому хеликобактерную инфекцию подразделяют на CagA-позитивную и CagA-негативную [52, 74]. Результаты современных исследований подтверждают, что белок CagA играет роль онкопротеина и способствует развитию злокачественных опухолей [134]. Молекулы CagA мигрируют в эпителиальные клетки желудка, инициируя синтез провоспалительного IL-8, который, в свою очередь, стимулирует воспалительный процесс. Это приводит к активации сигнального пути ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase), что нарушает взаимодействие между клетками и способствует их активному делению [56] (Рисунок 1.3).

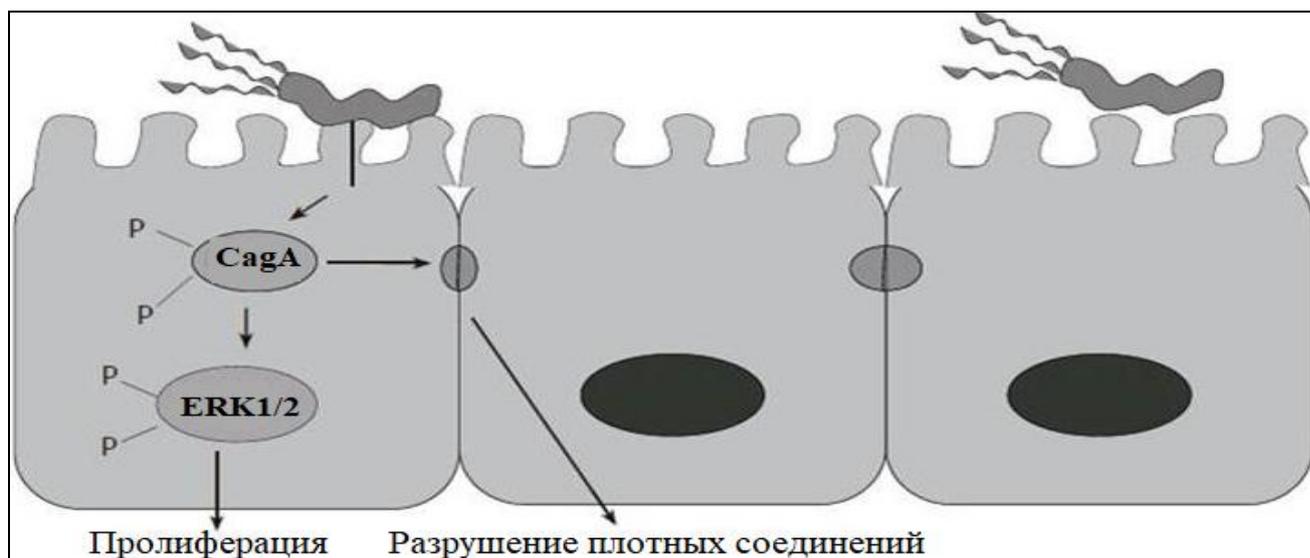


Рисунок 1.3 – Влияние вирулентного штамма CagA на эпителиоциты [56]

Результаты многочисленных исследований показывают, что инфекция *H. pylori* считается одной из самых часто встречающихся среди людей по всему земному шару. Масштабные обследования населения в различных странах подтверждают ее широкую распространенность [128]. На основании глобального систематического анализа 14 006 исследований, проведенных Nooi J. et al. [92] было установлено, что более чем 4 млрд. людей по всему миру заражены хеликобактером. Однако масштабы и распространение хеликобактерной инфекции сильно варьируются в зависимости от географического местоположения, что выявляет значительные различия между континентами и странами.

В индустриально развитых государствах Европы за прошедшие три десятилетия наблюдается снижение распространенности хеликобактерной инфекции среди населения, что сопровождается уменьшением частоты ЯБ и РЖ. В то же время, в развивающихся странах заболеваемость хеликобактериозом, как правило, остается на более высоком уровне. Согласно данным на 2017 год, показатель инфицированности населения *H. pylori* разных стран значительно варьирует и колеблется от 18 до 87% [39, 115].

Так, в Пакистане и Индии поражены хеликобактериозом соответственно 81% и 63,5% населения. В Турции данный показатель достигает более 77%.

Согласно исследованию, проведенному Mezmale L. et al. [78], было показано, что значительная пораженность инфекцией *H. pylori* наблюдается в РФ, некоторых странах Востока и Латинской Америки, а также в арктических группах населения Канады.

Российская Федерация относится к государствам с высокой частотой распространения хеликобактерной инфекции. Причем отмечается наличие определенной взаимосвязи между регистрацией *H. pylori* в разных федеральных округах страны. Согласно данным недавно опубликованного исследования, частота регистрации хеликобактерной инфекции в Москве составляет 49,8%, что значительно ниже, чем в Казани, где она превышает 60%. Несмотря на значительные географические различия в уровнях инфицирования, тенденция по всей стране остается тревожной. Особого внимания заслуживает высокая распространенность инфекции среди детей Рязани. Доля положительных результатов на антитела IgG составляет 20,8%, что указывает на раннее начало заболевания [30].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Венгрии, в котором были проанализированы результаты обследования доноров крови на антитела класса IgG к *H. pylori*, показало, что позитивный тест был получен в 32% случаев. Интересно, что более высокая инфицированность хеликобактериозом была обнаружена среди мужчин из сельской местности, составив 36,2%. Сельскохозяйственные рабочие чаще давали положительный результат, чем офисные работники [79]. В ходе другого исследования, проведенного Franck et al. [135] в Магдебурге, выяснилось, что антитела к хеликобактеру были выявлены у более чем 28% доноров крови. А среди пациентов Польши с диспепсическими симптомами антитела к инфекции *H. pylori* обнаруживаются в 35,8% случаев [70].

В 2019 году в Армении опубликовали первые данные эпидемиологического анализа инфекции, вызванной *H. pylori*. Согласно этим результатам, антитела к возбудителю среди населения были выявлены в 41,5% случаев [136]. В Иордании было выполнено кросс-секционное исследование с участием 460 здоровых добровольцев и членов семей пациентов, обращавшихся за медицинской

помощью. Результаты исследования показали, что у 88,6% участников был положительный тест на наличие хеликобактер [98].

Исследование, проведенное в Иране Dabiri et al. [137], выявило частоту встречаемости определенных генотипов *H. pylori* у 160 пациентов с диспепсией. Были идентифицированы следующие гены: *vacA* (100%), *cagA* (69%), *cagE* (51%), *oipA* (55%), *iceA1* (26%), *babA2* (78%) и *babB* (28%). Авторы выяснили, что присутствие генов *babB* и *iceA1* значительно повышает риск развития РЖ. В аналогичном исследовании среди пациентов с диспепсией в Афганистане оказалось, что инфекция *H. pylori* регистрируется в 75,7% случаев [138].

На Тайване хеликобактериоз чаще встречается среди пожилых людей и сопровождается диспепсическими симптомами. По данным недавнего эпидемиологического исследования, отмечается тенденция к снижению уровня этой инфекции по сравнению с 1992 годом, когда она достигала более 54% [162]. Изучение частоты распространенности инфекции *H. pylori* в юго-западных районах Китая выявило, что заболевание регистрируется в 34,4% обследованных случаев. Определение наличия патогена проводилось с применением ¹³C-уреазного дыхательного теста, в котором приняли участие 10 912 человек. Другое исследование, проведенное в Корее, показало, что серопозитивность среди бессимптомных взрослых составила 51%. В данном многоцентровом исследовании приняли участие 4 734 человека [139]. Сообщалось, что у обследованных пациентов с расстройствами пищеварения из разных регионов Монголии был выявлен высокий уровень инфекции *H. pylori*, общий показатель которой составил 80% [167].

В Африке было проведено несколько исследований, результаты которых показали, что на северо-западе континента заболеваемость хеликобактериозом среди пациентов с диспепсией достигает 43% у мужчин и 32% женщин [127]. В систематическом обзоре с метаанализом, включающем 37 исследований, изучались частота инфекции *H. pylori* и факторы, способствующие заражению, среди населения Эфиопии. В результате было установлено, что частота регистрации данного заболевания в стране составляет 52,2% [99]. В Алжире

отмечается высокая распространенность хеликобактера, которая в настоящее время имеет тенденцию к снижению. Так, в 1980-х годах распространенность инфекции *H. pylori* составляла более 80%, а в настоящее время она снизилась до 57% [140].

H. pylori-CagA+ географически подразделяется на западные штаммы и восточноазиатские, которые характеризуются наличием сегментов EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) C (ABC) и D (ABD) соответственно. Недавние исследования показывают, что у восточноазиатских штаммов (ABD) CagA связывается с проонкогенной фосфатазой SHP2 в 100 раз сильнее, чем CagA-позитивными штаммами *H. pylori* (ABC) у западных штаммов, а также стимулирует более сильную клеточную активацию в канцерогенезе [72]. В Японии восточноазиатский тип *H. pylori-CagA+* выявлен практически у всех больных РЖ. В Западной Европе доминирует западный тип CagA+ штамм *H. pylori*, который ассоциируется преимущественно с ЯБ и хроническим гастритом (ХГ) [23].

Взаимосвязь между вирулентными штаммами микроорганизма CagA+ с различными формами гастродуоденальной патологии может изменяться в зависимости от региональных характеристик, этнической принадлежности, социально-экономического положения и возраста. Авторы многих исследований, посвященных изучению белка CagA, показали, что распространенность CagA+ штаммов *H. pylori* среди взрослого контингента в странах Западной и Восточной Азии составляет примерно 60% и >90% соответственно. На Ближнем Востоке CagA обнаруживается почти у половины штаммов [100, 122]. В Латинской Америке ABC является наиболее распространенным типом, обнаруживаемым примерно в 51,6-73,6% случаев, хотя штаммы с несколькими сегментами ABC выявляются редко (2,7%) в венесуэльской популяции [160]. При обследовании населения Перу установлено, что инфицированность *H. pylori* составляет 62,9% во всей исследуемой популяции и 60,8% в подгруппе пациентов с РЖ. CagA был выявлен у 79,9% инфицированных пациентов [141].

Если брать во внимание детский контингент, то, как и у взрослых, распространенность CagA+ штаммов различается в разных странах и регионах. В

Польше ген *CagA* обнаруживался более чем в половине изолятов бактерий, полученных от позитивных на *H. pylori* детей (60,8%) [57]. В Иране распространенность *CagA*-позитивных штаммов *H. pylori* у детей с клиническими проявлениями хеликобактериоза колебалась в пределах от 60% до 72,7% [50], а у детей из Венесуэлы составила 73%. При этом основное инфицирование детей происходит до достижения 12-летнего возраста. Вероятнее всего, это связано с этническими особенностями течения и развития *CagA-H. pylori*-ассоциированного гастрита, что может быть обусловлено генетическими факторами [102]. Интересен и тот факт, что распространенность позитивных по *CagA* штаммов отмечается на высоком уровне и у бессимптомных детей из Колумбии и Бразилии, составив 66,1% и 75% соответственно. Причем аналогичные показатели были существенно выше среди других контингентов детей, имеющих симптомы хеликобактериоза [60].

В Республике Саха (Якутия) при обследовании ДНК *H. pylori*, взятых из биоптатов пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны, преимущественно выявляются западные варианты гена *CagA+*. Восточноазиатских вариантов патогенного штамма *CagA+* обнаружено не было. При этом остальные образцы не принадлежали ни к западному, ни к восточноазиатскому типу вышеуказанного гена. Это может свидетельствовать о существовании специфических местных вариантов этого белка среди штаммов хеликобактера, распространенных в Республике [31]. По данным анализа результатов обследования взрослых и детей в этом же регионе за период с 2012 по 2016 гг., показано, что среди 13390 больных хеликобактериозом штамм *CagA+* был выявлен в 5977 случаях (44,5%). Причем за анализируемый 5-летний период выявляемость хеликобактериоза снизилась с 49,6% до 40% [6].

Считается, что инфекция *H. pylori* имеет сезонный характер распространения. При этом степень обсеменения СОЖ хеликобактером, интенсивность симптомов и тяжесть течения заболевания взаимосвязаны. Язвенная болезнь, например, может обостряться на протяжении всего года, но особенно часто это происходит в мае и ноябре. Важно отметить, что раннее

заражение хеликобактериозом увеличивает вероятность развития серьезных осложнений этой инфекции [24].

Установлено, что источником при хеликобактерной инфекции считается больной человек или бактерионоситель. Примечательно, что около 70% людей с вышеуказанным заболеванием остаются бессимптомными носителями в течение всей своей жизни [13]. *H. pylori* встречается не только в человеческой популяции, но и у домашних и диких животных. Бактерии этого вида были выявлены у кошек, собак, сельскохозяйственных животных и приматов. У животных, как и у людей, присутствие хеликобактера может приводить к ЯБ, гастриту и другим расстройствам пищеварительной системы [33].

В ходе одного иностранного исследования были собраны образцы экскрементов сельскохозяйственных животных для анализа на наличие *H. pylori*. Для этого использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет выявлять специфическую для этого рода РНК. В результате было установлено, что общая доля животных, у которых был обнаружен хеликобактер, составила 14,8%. Наиболее часто встречался вид *Helicobacter canis*, который был обнаружен у 21% овец и 3% коз [155].

В другом исследовании учёные провели дыхательный тест, используя ¹³С-мочевину на овцах, и обнаружили, что все животные показали 100% положительный результат. Это позволило сделать вывод, что овцы могут служить резервуарами для возбудителя [146]. У кошек в 50% случаев хеликобактер обнаруживается в образцах двенадцатиперстной кишки, в 60% - в подвздошной, в 50% - в толстой кишке и в 43,3% - в печени. При этом как минимум в одном образце у 18 кошек (60%) был обнаружен *H. pylori*, у 13 кошек (43,3%) - *H. canis*, а у 8 кошек (26,7%) - *H. bilis* [101].

Доказано, что главными механизмами передачи являются фекально-оральный и орально-оральный. При инфицировании *H. pylori* более распространён фекально-оральный, который особенно часто наблюдается у детей, поскольку у них ещё не до конца сформировалась способность вырабатывать

достаточное количество желудочного сока. Для заражения через этот механизм требуется попадание в организм не менее 10^3 бактериальных агентов [43].

Возбудитель хеликобактериоза лишен сапронозных свойств, т.е. не способен размножаться в абиотической (неживой) среде. Тем не менее, *H. pylori* может оставаться жизнеспособным в объектах окружающей среды в течение нескольких дней [11].

Основными факторами передачи являются вода и продукты питания, в которых *H. pylori* может сохранять жизнеспособность на непродолжительное время [1]. Также возможны случаи инфицирования при контактах в бытовых условиях, таких как использование общих кухонных принадлежностей или столовой посуды. К дополнительным факторам риска относятся контаминированные медицинские инструменты, применяемые для инвазивных вмешательств [33].

Ключевыми факторами, увеличивающими вероятность инфицирования *H. pylori*, являются неудовлетворительные санитарные условия проживания, отсутствие центрального водоснабжения, горячей воды и канализационной системы, а также несоблюдение норм личной гигиены [32]. Высока вероятность передачи бактерий от одного человека к другому при близком домашнем контакте, что особенно актуально в условиях скученности. Например, это может происходить, когда дети делят одну кровать с родителями или другими детьми, а также в семьях с большим количеством детей. Все эти условия значительно повышают риск инфицирования и могут способствовать длительному сохранению *H. pylori* в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [161].

Доказано, что заражение хеликобактериозом может происходить повторно. Учёные из Южной Кореи обнаружили, что у 11,8% из 3 567 пациентов, находившихся под наблюдением более года после успешного устранения инфекции, произошло повторное инфицирование [81]. В Китае провели проспективное исследование с участием 5 193 пациентов, результаты которого выявили, что риск повторного заражения *H. pylori* ежегодно составляет 1,5%. Было обнаружено, что риск реинфекции связан с такими причинами, как низкий

уровень санитарной культуры и семейная генетическая предрасположенность, которые могут способствовать развитию РЖ [62].

Восприимчивость к инфекции *H. pylori* всеобщая и заражение обычно происходит в детстве, что в случае отсутствия антихеликобактерной терапии приводит к длительному, иногда пожизненному присутствию возбудителя в ЖКТ. В развивающихся государствах хеликобактериоз зачастую выявляется у 90% детей, а к 30 годам заражено почти всё население. В разных регионах развитых стран распространенность этой инфекции среди детского контингента составляет от 5 до 15%, а среди взрослых – до 65% [75].

Таким образом, приведенные выше результаты исследований, выполненных в различных регионах мира, свидетельствуют о широком распространении в человеческой популяции *H. pylori*. Понимание особенностей эпидемиологии, а также факторов, влияющих на передачу инфекции, имеет важное значение для разработки эффективных стратегий диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с *H. pylori*.

1.2. Клинические ассоциации между хеликобактерной инфекцией и остеопорозом

Достоверно известно, что примерно 50-60% людей, заражённых *H. pylori*, не имеют клинических проявлений и остаются носителями бактерий на протяжении всей жизни. Однако у остальных инфицированных развиваются различные заболевания ЖКТ, такие как гастрит, ЯБ желудка и 12-перстной кишки, некардиальный рак желудка и MALT-лимфома (Рисунок 1.4) [20, 103, 153].

Проведенные многочисленные исследования показывают, что чаще всего хеликобактерная инфекция в первые месяцы и годы после инфицирования не вызывает никаких симптомов. Характерные клинические проявления развиваются лишь спустя годы и чаще всего у пожилых людей [104, 125, 143].

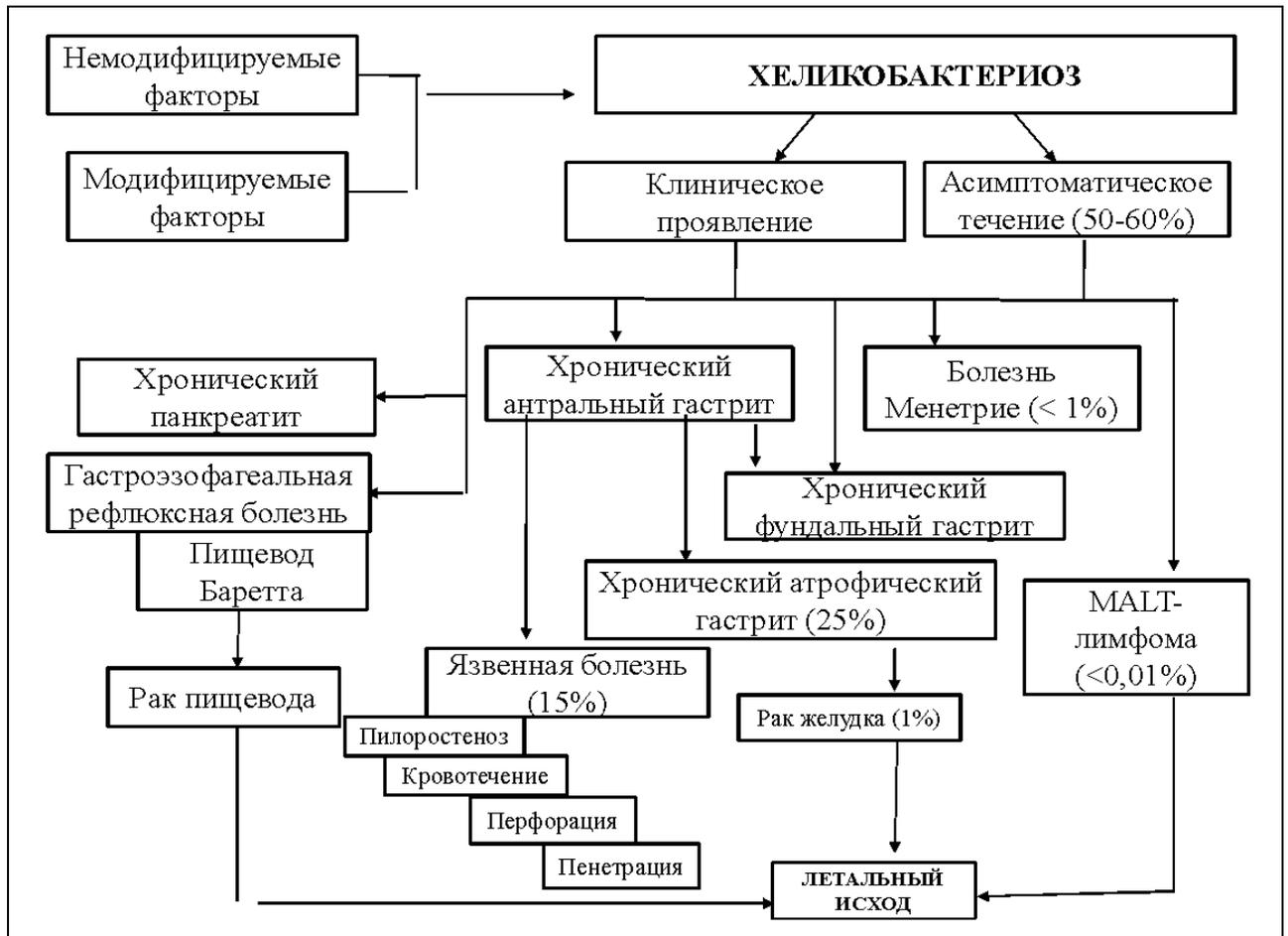


Рисунок 1.4 – Схема непрерывной последовательности этапов развития (континуума) хеликобактерной инфекции [20]

Среди лиц, не проявляющих явных признаков заболевания, инфекция *H. pylori* распространена весьма широко, а при продолжительной колонизации бактерии в организме наблюдается низкий уровень заболеваемости. Это дает основание считать, что *H. pylori* скорее следует классифицировать как условно-патогенный или латентный патоген, нежели истинно-патогенную бактерию [150]. Однако необходимо учитывать, что инфицирование бактериями *H. pylori* ассоциируется с увеличенным риском появления различных заболеваний желудка в дальнейшем и/или их прогрессированием. Слабовыраженный мультифокальный атрофический гастрит (АГ) может переходить в язву, кишечную метаплазию и карциному желудка [84, 86, 129].

Кроме того, следует отметить, что в течение последних лет было опубликовано множество работ, посвящённых роли *H. pylori* в возникновении

заболеваний не только ЖКТ, но и других органов и систем организма. В связи с этим появились предположения о том, что *H. pylori* может способствовать развитию различных экстрагастродуоденальных заболеваний, включая сахарный диабет, остеопороз, В12- и железодефицитную анемию, а также болезни Паркинсона, Альцгеймера и др. [105, 106, 107].

Несмотря на широкое распространение хеликобактериоза среди населения, влияние желудочно-кишечной патологии, вызванной вышеуказанной бактерией, на состояние скелета изучено недостаточно. Важно отметить, что потенциальный вклад *H. pylori* в повышенную резорбцию костей часто недооценивается и в клинической практике [58]. При этом к настоящему времени проведено несколько исследований, которые показывают, что хронические гастродуоденальные и внежелудочные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, оказывают негативное воздействие на костный метаболизм и/или повышают риск остеопоротических переломов [87].

Данные о связи между хеликобактерной инфекцией и ОП ограничены и противоречивы. Большинство исследований были ретроспективными, одноцентровыми, поперечными, нерандомизированными. Так, в одном из проведенных метаанализов, который включал пять исследований с участием 1 321 пациента, не было обнаружено значимой связи между хеликобактером и ОП (OR=1,49; 95% CI: 0,88–2,55, p=0,14) [53]. При выполнении другой работы, в которой участвовали 9 655 пациентов с *H. pylori*, был сделан противоположный вывод. Авторы исследования установили, что инфекция, вызванная *H. pylori*, достоверно связана с повышенным риском развития остеопении и ОП (OR=1,22; 95% CI: 1,07–1,39 и OR=1,61; 95% CI: 1,11–2,32 соответственно) [147]. Особенно выражена связь между инфекцией и заболеваниями костной системы у пациентов, инфицированных наиболее вирулентными CagA+ штаммами *H. pylori*. Следует подчеркнуть, что помимо увеличенной частоты обнаружения инфекции *H. pylori* (CagA+) у лиц, страдающих ОП (OR=2,13; 95% CI: 1,02–4,44), наличие хеликобактерной инфекции также связано с повышенным уровнем воспалительных цитокинов и маркеров костной резорбции [142].

В ходе исследования, проведенного в Корее, было выявлено возможное негативное влияние хеликобактерной инфекции на МПК поясничных позвонков. Статистически значимая разница в плотности костной ткани между инфицированными и неинфицированными *H. pylori* пациентами, особенно у людей старше 50 лет, составила 0,029 г/см² [108].

В одной из работ показано, что положительный серологический тест на антитела к CagA+ штаммам *H. pylori* связан с более низкой минеральной плотностью поясничных позвонков и бедренной кости. У пациентов с ОП и остеопенией CagA-положительные штаммы *H. pylori* выявляются значительно чаще (30% и 26% соответственно), чем у пациентов с нормальной плотностью кости (21%). Наблюдение за пациентами, инфицированными CagA-положительными штаммами *H. pylori*, в течение 11 лет показало, что у них в пять раз выше риск клинического перелома позвонка (OR=5,27, 95% CI: 2,23 - 12,63) и двойной риск развития невертебрального перелома (OR=2,09; 95% CI: 1,27 - 2,46) [118].

Результаты одного метаанализа, включившего 20 оригинальных исследований, показали, что связь между хеликобактериозом и ОП была в два раза выше у пациентов, инфицированных позитивными CagA-штаммами. Данное исследование в общей сложности включило 38 558 лиц. Шесть исследований было посвящено обследованию женщин, в основном в постменопаузе, в остальных исследованиях было 5 800 мужчин и 5 522 женщины вне постменопаузы. Девять исследовательских работ было проведено в западных странах и одиннадцать исследований в восточных странах. В западных популяциях, инфицированных CagA-позитивными штаммами *H. pylori*, наблюдалась связь между наличием возбудителя и снижением показателей МПК [51].

Другое исследование показало, что хеликобактериоз ассоциируется со значительным снижением МПК поясничного отдела (1,190 г/см² против 1,219 г/см²; p=0,006), особенно среди мужчин в возрасте ≥ 50 лет (1,193 г/см² против 1,233 г/см²; p=0,006) [108].

Исследование, проведенное среди иркутских пациентов, установило статистически значимую связь между инфицированием *H. pylori* и повышенным риском развития ОП. При этом авторами предлагается рассматривать наличие инфицирования вышеуказанной бактерией как ранний предиктор остеопороза. Следует отметить, что у лиц старше 50 лет частота инфицирования *H. pylori* составляет 43,2% [16]. Asaoka et al. [151] провели исследование среди 255 пациентов, из которых 43 (16,9%) страдали ОП. Двумерный анализ показал, что с остеопорозом были связаны пожилой возраст (OR=1,13; 95% CI: 1,07–1,19; $p<0,001$), женский пол (OR=6,27; 95% CI: 2,26–17,39; $p<0,001$) и более низкий индекс массы тела (OR=0,82; 95% CI: 0,72–0,94; $p=0,005$). У данных пациентов также чаще регистрировались атрофия СОЖ, более низкий уровень гемоглобина и щелочной фосфатазы, ассоциированные с хеликобактериозом (OR=3,00; 95% CI: 1,31–6,88; $p=0,009$).

Вышеописанные результаты согласуются с выводами ранее проведенных исследований. Были проанализированы результаты обследования 365 пациентов пожилого возраста, среди которых 21,1% имели инфекцию *H. pylori*, а 27,7% – остеопороз. Многомерный регрессионный анализ показал, что ОП был значительно связан с хеликобактерной инфекцией (OR=2,03; 95% CI: 1,14–3,62; $p<0,05$) [126].

Норвежское исследование показало, что у пациентов с атрофическим гастритом маркеры костеобразования (остеокальцин, склеростин, OPG и отношение OPG/RANKL) были ниже, что сочеталось с повышенной частотой развития ОП у мужчин [116]. В Японии также выявлено снижение плотности трабекулярной кости у мужчин с АГ и *H. pylori* (OR=1,83; 95% CI: 1,04–3,2; $p<0,05$) [157]. Связь между АГ и ОП характерна не только для мужчин, но и для женщин, особенно в постменопаузе. У пожилых корейских женщин АГ был связан с остеопоротическими нарушениями (OR=1,89; 95% CI: 1,15–3,11; $p<0,05$) [55]. Помимо снижения МПК, атрофический гастрит, ассоциированный с CagA+ штаммами *H. pylori*, сопровождается анемией, которая у женщин выражена в 2,6 раза сильнее, чем у мужчин [120, 158].

В более ранних работах было установлено, что снижение МПК у пациентов с ХГ выявляется в 58% случаев на уровне L2–L4 позвоночника и в 65% случаев в проксимальном отделе бедра [37]. По всей видимости, причиной нарушения ремоделирования костной ткани при АГ является снижение физиологической функции слизистой оболочки желудка. Так, установлено, что именно с атрофическими изменениями в СОЖ при АГ связано изменение показателей минерального обмена: понижение уровня ионизированного кальция, повышение концентраций паратиреоидного гормона и остеокальцина [10].

Появляется все больше исследований, свидетельствующих о том, что подвержены высокому риску развития ОП и пациенты с ЯБ, вызванной *H. pylori*. Исследование на Тайване показало, что вероятность остеопороза у таких пациентов в 1,85 раза выше, особенно в течение года после постановки диагноза (OR=63,4, 95% CI: 28,2–142,7; $p < 0,05$) [117]. Аналогичные результаты получены в исследованиях в Южной Корее [54, 81] и Китае [121], где мужчины имеют более выраженную связь язвенной болезни с ОП (OR=2,08; 95% CI: 1,10–3,93; $p = 0,023$), чем женщины (OR=1,36; 95% CI: 0,84–2,21; $p = 0,212$). В другом перекрестном исследовании, проведенном среди 139 пациентов с ЯБ желудка, ассоциированной с *H. pylori*, из которых 75 (53,9%) были мужчины и 64 (46,1%) женщины от 20 до 60 лет, ОП регистрировался в 14 (10%) из 139 случаев. Характерно, что ОП встречался в 4 (5,8%) случаях при длительности ЯБ до 2 лет и в 10 (14,2%) случаях при длительности более 2 лет ($p = 0,096$) [48]. *H. pylori* также увеличивает риск рака желудка в 5,8–7,9 раза, особенно у носителей вирулентных штаммов с геном *CagA* [80, 152]. У пациентов после гастрэктомии наблюдается снижение минеральной плотности костей, высокая частота остеопороза (до 55%) и повышенный риск переломов (до 40%) [88, 156].

Таким образом, связь между инфекцией *H. pylori* и ОП остается неоднозначной. Тем не менее, некоторые исследования указывают на возможную корреляцию, особенно у пациентов, инфицированных вирулентными штаммами, содержащими ген *CagA*. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для

уточнения механизмов взаимодействия хеликобактера и костной ткани, а также для эффективности эрадикации *H. pylori* в профилактике и лечении остеопороза.

1.3. Иммунные механизмы в патогенезе хеликобактериоза и остеопороза

В последние годы наблюдается значительный научный интерес к изучению взаимосвязи между хеликобактерной инфекцией и остеопорозом, но, несмотря на растущее количество исследований, механизмы влияния *H. pylori* на метаболизм костной ткани, остаются до конца невыясненными [58, 87]. Предполагается, что в патогенезе этой взаимосвязи ключевую роль играют иммунные механизмы, индуцированные вышеуказанным патогеном.

С момента попадания в организм бактерия *H. pylori* контролируется иммунной системой, которая запускает каскад защитных механизмов для нейтрализации патогенов. Первая линия защиты против *H. pylori* представлена врожденным иммунитетом, который инициирует воспалительную реакцию [26]. Основной мишенью воспалительного процесса являются эпителиоциты СОЖ (Рисунок 1.5). Они не только формируют физический барьер, но и активно участвуют в иммунном ответе, секретируя различные цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют клетки иммунной системы (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), мигрирующие в очаг инфекции [71].

Эпителиальные клетки экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR), в частности TLR2, TLR4 и TLR5, которые распознают компоненты *H. pylori*. Активация TLRs запускает каскад сигнальных путей, индуцирующих экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, TNF- α и IL-1 β [41, 71]. Макрофаги и дендритные клетки, расположенные в СОЖ, фагоцитируют *H. pylori* и представляют антигены Т-лимфоцитам, тем самым инициируя адаптивный иммунный ответ. Они также секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , которые способствуют развитию воспаления [161].

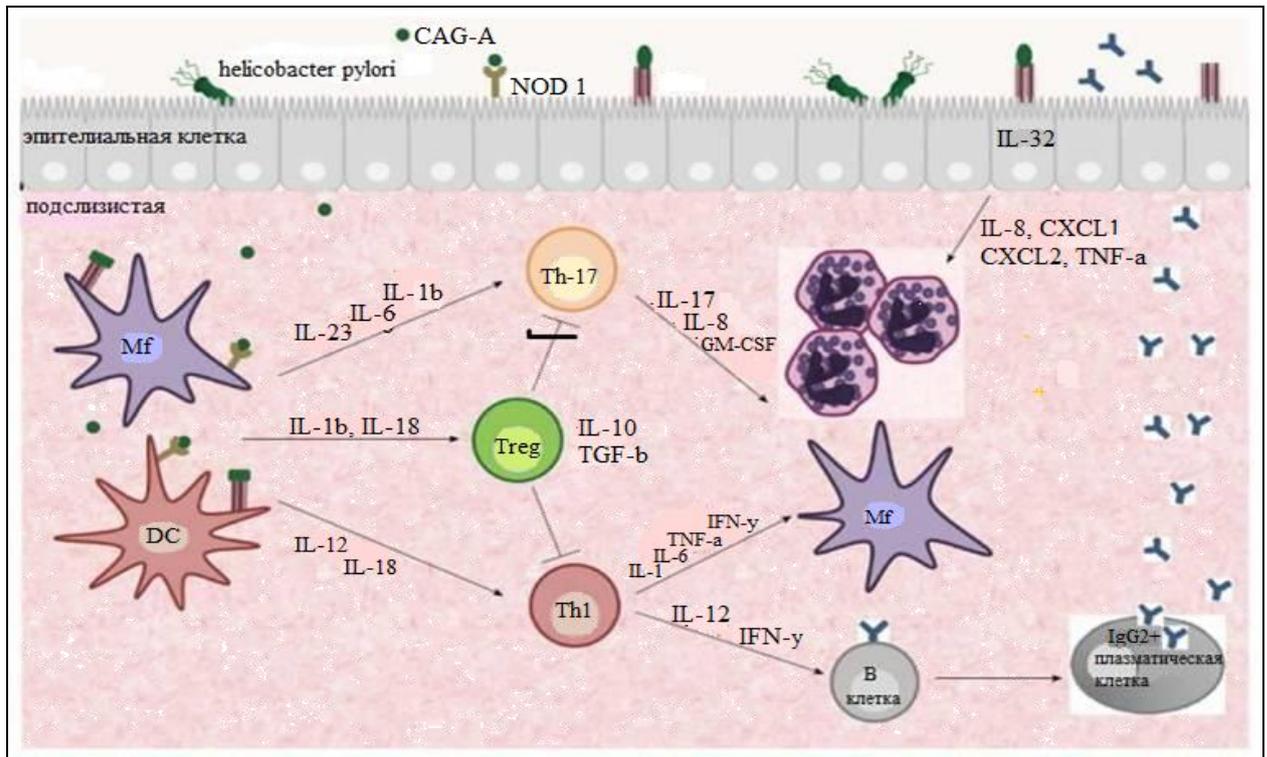


Рисунок 1.5 – Иммунный ответ на хеликобактерную инфекцию [71]

Примечание: Mf – макрофаг; DC – дендритная клетка; TLR – Toll-подобный рецептор; NOD1 – рецептор 1 домена олигомеризации, связывающий нуклеотиды; Treg – регуляторная Т-клетка; Th1 и Th17 – Т хелперы 1 и 17 типов; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CXCL1, CXCL2 – лиганды 1 и 2 хемокинов

В свою очередь, нейтрофилы, мигрируя в СОЖ в ответ на IL-8, нейтрализуют бактерию посредством фагоцитоза и высвобождают реактивные формы кислорода и протеолитические ферменты. При этом необходимо учитывать, что неконтролируемая активация нейтрофилов может привести к повреждению тканей и усугублению воспаления.

Максимальное увеличение концентраций провоспалительных цитокинов наблюдается при заражении вирулентными штаммами *H. pylori*, положительными на CagA [25, 110]. Установлено, что наличие гена *CagA* в геноме *H. pylori* приводит к значительному повышению уровней IL-1 β и IL-8, а также к снижению уровня противовоспалительного IL-4, что может выступать дополнительным фактором в развитии воспалительных процессов при хронической инфекции [12]. В другом исследовании, в котором приняли участие 100 человек с

хеликобактериозом, включая 80 пациентов с ХГ и 20 с пептической язвой желудка, было показано значительное повышение в крови уровня таких цитокинов, как IL-6, -8, -4 TNF- α и IFN- γ [8].

При обследовании пациентов с гастродуоденальной патологией (n=71) было зарегистрировано 87% случаев инфицирования *H. pylori*. Установлено, что уровень экспрессии IL-8 и IL-17A в слизистой антрального отдела желудка у больных хеликобактериозом оказался выше по сравнению с неинфицированными пациентами (p=0,042 и p=0,018 соответственно) [90]. Также в биопсийных образцах желудка лиц, инфицированных *H. pylori*, в 4,5 раза повышен уровень мРНК IL-17C. Причем статистически значимо (p=0,012) увеличение мРНК IL-17C было характерно для CagA-положительных пациентов [119].

Наряду с механизмами врожденного иммунитета для обеспечения долгосрочного контроля и регуляции воспалительных процессов в СОЖ ключевую роль играет адаптивный иммунитет. В этом контексте особое значение приобретают Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты и секретируемые ими антитела. Т-хелперы играют центральную роль в координации иммунного ответа [41]. В случае инфекции *H. pylori* доминирующими являются два основных подтипа Th: Th1 и Th17. Первые характеризуются продукцией IFN- γ , который активирует макрофаги, стимулирует продукцию IgG и способствует внутриклеточной нейтрализации бактерий. При этом, избыточная активация Th1-ответа может приводить к усилению воспаления и повреждению тканей желудка. Th17-клетки, в свою очередь, продуцируют IL-17, который способствует проникновению нейтрофилов и других воспалительных клеток в слизистую желудка, усиливает продукцию IL-6 и TNF- α , что может усугублять воспалительный процесс и способствовать развитию атрофического гастрита и метаплазии кишечника [71, 110].

Следует отметить, что В-лимфоциты выполняют ключевую функцию в продукции антител против *H. pylori*. Наиболее значимыми классами антител, продуцируемыми в ответ на инфекцию, являются иммуноглобулины классов G и A. IgG обнаруживаются в сыворотке крови и обладают способностью проникать в

слизистую оболочку желудка, где они выполняют свои эффекторные функции. IgA секретируются в просвет желудка и препятствуют адгезии бактерий к эпителию, тем самым обеспечивая локальную защиту слизистой оболочки [26]. Известно, что у инфицированных лиц Th2-лимфоцитарный иммунный ответ стимулирует выработку IgG1, а Th1-лимфоцитарный значительно увеличивает общий уровень IgG2. Исследования, касающиеся роли Th2-лимфоцитов в случае хеликобактериоза имеют противоречивые результаты. Многие исследователи считают, что активация гуморального звена иммунитета, связанного с Th2-клетками, не играет важной роли в борьбе с *H. pylori* [110]. При этом доказано, что уровень иммуноглобулина G является достоверным показателем наличия хеликобактериоза. У пациентов с *H. pylori* титры IgG2 обычно выше, чем титры IgG1, особенно у тех, кто имеет клинические проявления ЯБ [124].

Несмотря на выраженный иммунный ответ, факторы вирулентности *H. pylori* позволяют возбудителю уклоняться от действия эффекторов иммунитета и индуцируют сдвиг иммунного ответа от провоспалительного к регуляторному типу [41]. В результате формируется стойкая инфекция с постоянным и малоэффективным иммунным ответом и вялотекущим хроническим воспалением.

Следует отметить, что хроническое воспаление, вызванное различными факторами, в том числе инфекциями, может приводить к увеличению резорбции кости и развитию остеопороза. Взаимосвязь между иммунной системой и костной тканью сложна и многогранна, включающая как прямые, так и косвенные механизмы воздействия иммунных клеток и медиаторов на остеобласты (ОБ) и остеокласты (ОК) – основные клетки, ответственные за формирование и резорбцию костной ткани соответственно [19]. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, стимулируют остеокластогенез, приводя к увеличению резорбции костной ткани [18, 28].

При остеопорозе наблюдается дисбаланс в системе RANKL-RANK-OPG, характеризующийся повышенной экспрессией RANKL и, возможно, снижением – OPG. Это приводит к увеличению соотношения RANKL/OPG, что способствует гиперстимуляции ОК и усиленной резорбции костной ткани. Повышенная

продукция RANKL может быть обусловлена различными факторами, включая дефицит эстрогенов, провоспалительные цитокины, глюкокортикоиды. Например, провоспалительный цитокин TNF- α активирует рецептор активатора NF- κ B (RANK), расположенный на преостеокластах, и индуцирует экспрессию RANK-лиганда на ОБ, что необходимо для дифференцировки и активации остеокластов [35]. IL-1 также способствует остеокластогенезу путем стимуляции продукции RANKL и ингибирования продукции остеопротегерина, естественного антагониста RANK-лиганда. IL-6, помимо прямого стимулирующего эффекта на остеобласты, может также косвенно способствовать резорбции костной ткани путем активации ОБ к продукции RANKL. Напротив, противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-4 и интерлейкин-10, оказывают защитное действие на костную ткань, ингибируя остеокластогенез и стимулируя активность клеток, образующих костную ткань [18].

Как указывалось выше, *H. pylori* вызывает локальный и системный воспалительный процесс, сопровождающийся усилением продукции провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 и др.) [71, 87]. Эти же цитокины имеют важное значение и в патогенезе ОП, оказывая негативное влияние на плотность костной ткани [18, 28, 35, 36].

Наряду с вовлечением иммунных нарушений предполагается ещё несколько возможных механизмов (Рисунок 1.6), через которые инфекция *H. pylori* может способствовать повышению риска развития остеопороза [58]. Поражение ЖКТ хеликобактером значительно снижает всасывание не только кальция и VD, но и других питательных веществ, необходимых для формирования костной ткани [68, 154].

Выработка соляной кислоты в желудке напрямую связана с числом париетальных клеток, количество которых снижается при атрофии СОЖ. Следовательно, инфицирование патогенным микроорганизмом слизистой оболочки вызывает воспалительные изменения, приводящие к замедлению всасывания кальция и уменьшению его количества в организме. Соляная кислота в желудке способствует растворению кальция в виде ионов. При недостаточном

образовании соляной кислоты, т.е. в случае гипохлоргидрии, соли вышеуказанного микроэлемента не могут растворяться и ионизироваться, что препятствует их всасыванию в проксимальном отделе тонкого кишечника [123].



Рисунок 1.6 – Основные механизмы влияния хеликобактерной инфекции на формирование остеопороза и риска переломов [58]

Хеликобактерная инфекция может влиять на костную ткань не только через иммунную систему, но и через эндокринную, поскольку хеликобактер способен подавлять выработку эстрадиола как у женщин, так и у мужчин [91, 111, 118]. Эстрогены же являются мощными стимуляторами костеобразования. В частности, снижение уровня эстрогенов может приводить к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и др.), что стимулирует активность остеокластов и усиливает резорбцию костной ткани. Кроме того, дефицит эстрогенов может нарушать функцию Т-регуляторных клеток, которые играют важную роль в подавлении иммунного ответа и поддержании иммунной толерантности. Поэтому последствия физиологического угасания функции

яичников у женщин в период менопаузы могут быть более выраженными из-за влияния *H. pylori*, вследствие чего увеличивается риск развития ОП [19, 29].

Хеликобактериоз может способствовать развитию остеопороза через дисбактериоз кишечника, нарушая баланс микробиоты и увеличивая рост патогенной флоры (золотистый стафилококк, стрептококки и др.), что снижает численность лактобацилл [85]. Это ухудшает адсорбцию питательных веществ, включая кальций, что негативно влияет на здоровье костей. У пациентов с диспепсией и положительным тестом на *H. pylori* наблюдается увеличение колоний *Bacteroidaceae*, *Enterobacteriaceae* и *Porphyromonadaceae*, при снижении – *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* и *Lachnospiraceae*. Кроме того, некоторые бактерии, такие как *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris* и другие, могут адсорбировать кальций, препятствуя его усвоению [109].

В последнее время обсуждается возможный механизм увеличения костной резорбции в случае хеликобактерной инфекции за счет способности бактерий подавлять выработку грелина, который влияет на чувство насыщения, регулирует аппетит и способен предотвращать утрату мышечной ткани у пациентов [77, 131]. Грелин также обладает иммунорегуляторными свойствами и, как предполагается, ингибирует некоторые воспалительные пути, которые могут опосредовать повреждение слизистой желудка. Интересно, что синтез грелина снижен в СОЖ у пациентов с хеликобактериозом. В одном из исследований было показано, что у 163 пациентов распространенность хеликобактера составила 53,4%. При этом уровень грелина в сыворотке крови был значительно ниже у *H. pylori*-позитивных пациентов [112].

Таким образом, иммунный ответ на *H. pylori* может приводить к хроническому воспалению, которое, в свою очередь, влияет на метаболизм костной ткани. Высвобождение остеокластогенных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6, IL-17, RANKL) может стимулировать резорбцию и подавлять активность остеобластов. Аналогичные иммунные механизмы вовлечены и в патогенез ОП, что указывает на потенциальную взаимосвязь между этими двумя заболеваниями.

Требуются более расширенные исследования для подтверждения или опровержения этой взаимосвязи через иммунные механизмы.

1.4. Принципы терапии хеликобактерной инфекции и остеопороза

Традиционно в клинической практике для лечения хеликобактерной инфекции обычно применяют комбинацию ингибитора протонной помпы (ИПП) и антибактериальных препаратов [44, 84]. В целом из-за высокой эффективности на ИПП приходится 95% назначений кислотоподавляющих препаратов. Более того, они также служат профилактическими средствами среди пользователей нестероидных противовоспалительных препаратов для предотвращения язв желудка и кровотечений [14, 89]. Однако согласно результатам крупных исследований, эффективность такой схемы достигается в 20–30% случаев. Во многом это определено увеличением числа устойчивых штаммов микроорганизма, что делает невозможным использование единого подхода к лечению [44, 65, 73, 145].

Согласно последнему метаанализу, проведенному в 2018 году и обобщившему результаты 178 исследований, в Европе были обнаружены следующие уровни первичной устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам: 11% для левофлоксацина, 18% для кларитромицина, 32% для метронидазола [144]. В РФ метаанализ, который обобщил результаты 11 исследований по изучению резистентности хеликобактериоза за последние 10 лет, продемонстрировал, что структура антибиотикорезистентности по многим показателям весьма близка к обобщенным данным из Европы. Так, резистентность к кларитромицину составила 10,39%, метронидазолу – 33,95%, амоксициллину – 1,35%, левофлоксацину – 20,0%, тетрациклину – 0,98%. Обращает на себя внимание более низкий, чем в Европе, показатель резистентности к кларитромицину (в 1,73 раза) [14].

Стандартная тройная эрадикационная терапия хеликобактериоза включает ИПП, кларитромицин и амоксициллин. Однако за последние годы эффективность

этой схемы существенно снизилась. Согласно последним метаанализам, эффективность тройной схемы эрадикационной терапии составляет примерно 69–77% [159]. По мнению специалистов, основными причинами является устойчивость патогена к используемым антибиотикам, нарушение пациентами предписанных схем и продолжительности терапии, а также неверное определение дозировки препаратов [2, 4, 113]. Возможной альтернативой может являться классическая четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута. Эффект висмута заключается в его бактерицидном действии, протекторном влиянии на СОЖ, а также в потенцировании активности антибиотиков [73].

В условиях увеличивающейся резистентности к антимикробным препаратам также используется и квадротерапия без висмутосодержащих препаратов: ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол [82, 84]. В 2018 году был проведен метаанализ, который включил данные из 23 рандомизированных испытаний. Было установлено, что квадротерапия демонстрирует большую эффективность по сравнению с классической тройной [163].

Однако, следует подчеркнуть, что при преждевременном начале лечения эффективность эрадикации существенно ниже и зачастую не превышает 50-60% независимо от применяемых схем лечения. На это указывают и результаты недавних исследований российских авторов [27, 46].

Существует множество исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, которые подтверждают эффективность пробиотиков в качестве единственного метода лечения для эрадикации инфекции, вызванной бактерией *H. pylori* [84]. Например, при использовании пробиотика на основе молочнокислых бактерий в качестве единственного метода лечения у пациентов с обострением хронического гастродуоденита, связанного с *H. pylori*, эрадикация была достигнута в 48% случаев. По данным Суворова А.Н. [40], в РФ монотерапия синбиотиками обеспечивает уровень успешной эрадикационной терапии до 39-41%, достоверно превышающий процент спонтанной эрадикации (3-5%). Согласно многим литературным источникам, эффективность эрадикации рекомендуется оценивать не ранее чем через 1,5-2 месяца после окончания

антихеликобактерной терапии. Если контрольная фиброгастродуоденоскопия не требуется, предпочтение следует отдавать неинвазивным методам исследования [40, 84].

В немногочисленных исследованиях было показано, что ранняя эрадикация снижает неблагоприятное влияние инфекции *H. pylori* на костную ткань. В одном из исследований, проведенном в Тайване среди 5 447 пациентов, получавших эрадикационную терапию, было показано, что риск развития ОП был выше в когорте как раннего, так и позднего лечения хеликобактериоза (OR=1,52; 95% CI: 1,23–1,89 и OR=1,69; 95% CI: 1,39-2,05 соответственно). Причем в группе поздней эрадикации при наблюдении за больными более 5 лет после проведенного лечения сохранился повышенный риск ОП (OR=1,62; 95% CI: 1,06-2,47) [51].

В немногих исследованиях сообщается, что длительная терапия ИПП связана с уменьшением МПК. Так, согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа, установлено, что эзомепразол значительно снижает минеральную плотность поясничного отдела позвоночника ($p=0,048$) и шейки бедра ($p=0,037$). Вместе с тем, омепразол не оказывает влияния на плотность костной ткани [83].

В настоящее время современная медицина располагает эффективными лекарственными средствами для лечения ОП в постменопаузальный период. Препараты для антиостеопоротической терапии можно разделить на две основные группы. В первую группу входят препараты, которые подавляют разрушение костной ткани, т.е. обладают антирезорбтивным действием. Это бисфосфонаты (БФ) (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедронат, золендроновая кислота), моноклональные антитела к RANKL (деносумаб), препараты половых гормонов, селективные эстрогенрецепторные модуляторы, ингибиторы катепсина К, кальцитонин. Действие этих лекарственных средств в основном заключается в подавлении процесса разрушения костной ткани. Клетками-мишенями для них являются остеокласты – клетки, отвечающие за разрушение кости. Вторая группа лекарственных препаратов стимулирует процессы костеобразования, усиливая работу остеобластов – клеток, отвечающих за формирование кости. К этой группе

относятся паратиреоидный гормон (терипаратид), стронция ранелат. Все вышеперечисленные препараты назначаются в сочетании с базовой терапией, включающей препараты ВD и Са [3, 9, 61, 130].

На сегодняшний день БФ являются основными лекарственными средствами первой линии для лечения ПМО. Было доказано, что терапия БФ значительно снижает потерю костной ткани, стабилизирует обмен веществ в костях, снижает вероятность переломов и, как следствие, улучшает качество жизни пациентов с этим заболеванием [3].

Одним из препаратов класса БФ является алендронат. Эффективность алендроната у больных ОП была успешно продемонстрирована в клинических исследованиях с рандомизированным двойным слепым плацебо-контролем. Частота снижения переломов позвоночника, бедра и предплечья после его применения составила 47%, 51-56% и 48% соответственно. Особенно высокая эффективность наблюдается при применении препарата в дозе 70 мг один раз в неделю для лечения первичного остеопороза у женщин в период постменопаузы [3, 7]. Положительные эффекты лечения алендронатом в течение 12 мес. характеризуются статистически значимым ($p > 0,05$) увеличением МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости и приводят к уменьшению количества новых переломов. На протяжении второго года лечения разница в количестве новых переломов позвонков между группами женщин, принимающих алендронат или плацебо, становится ещё более заметной: 0,7% против 6,8% соответственно ($p = 0,026$) [5]

Ибандронат также входит в группу бисфосфонатов. Его эффективность в терапии ОП у женщин в постменопаузе была доказана исследованием BONE. Пациентам назначали ибандронат разного дозирования: ежедневно 2,5 мг в день и по 20 мг с определенными интервалами. Также было проведено исследование MOBILE, в рамках которого оценивалось увеличение МПК при ежемесячном приёме ибандроната в таблетированной форме по 100 и 150 мг. Наконец, исследование DIVA было направлено на оценку влияния внутривенных инъекций ибандроновой кислоты в дозировке 3 мг каждые три месяца на изменения

минеральной плотности костей [15]. По результатам анализа всех вышеперечисленных исследований было выявлено, что ибандронат сохраняет свою долговременную эффективность в течение пяти лет. При этом не было обнаружено значимых преимуществ парентерального его введения по сравнению с пероральным ежедневным приёмом.

Исследование MOVER показало, что ибандронат более эффективен в лечении остеопороза, чем ризедронат. При использовании препарата ибандроновой кислоты наблюдалось значительное увеличение МПК [114]. Другое 24-месячное исследование женщин с ПМО, принимавших ибандронат в таблетках на постоянной основе, показало рост плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и в области бедра на 5,64% и 3,35% соответственно [164].

Следует отметить, что женщины с ПМО, которые принимали ибандронат в сочетании с витамином D, спустя 6 месяцев показали увеличение плотности в поясничном отделе позвоночника на 4,54%. Также отмечалось увеличение плотности в шейке бедра на 2,31% и бедренной кости в целом на 1,56%. Прирост МПК после 12 месяцев лечения вышеуказанных участков скелета составил 5,92%, 3,02% и 2,7% соответственно [67]. Результаты других авторов подтвердили, что ибандронат является сильным ингибитором резорбции кости. Более того, его действие усиливается при одновременном приёме с VD [47].

Деносумаб - моноклональное антитело, воздействующее на ключевой фактор образования остеокластов – RANKL. В отличие от БФ, препарат не накапливается в костной ткани и его эффективность отмечается только во время применения. Деносумаб снижает риск переломов: позвоночника на 68%, шейки бедра на 40% и внепозвоночных переломов на 20% по сравнению с плацебо. Также повышается минеральная плотность кости: от 9,2 до 18,4% в поясничных позвонках, от 4,0 до 8,3% в шейке бедра [130].

Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM) – это нестероидные вещества, которые связываются с рецептором эстрогена и могут проявлять как стимулирующие, так и блокирующие свойства в зависимости от ткани мишени. Их применение увеличивает минеральную плотность в позвонках поясничного

отдела на 0,5–3,0% и в бедре на 0,5–2,1%. Благодаря этим препаратам снижается риск позвоночных и непозвоночных переломов на 31–45% и 10–24% соответственно [130].

Для пациентов с тяжёлой формой ОП, у которых уже были переломы позвонков, а также для лиц с очень высоким риском низкотравматических переломов и тех, кто не получил эффекта от предыдущего лечения, рекомендуется использовать генно-инженерный препарат человеческого паратиреоидного гормона – Терипаратид. Научные исследования показали, что применение данного лекарственного средства приводит к увеличению МПК позвоночника на 8,6-13,0% и шейки бедренной кости на 3,5-6,0%. Кроме того, этот препарат снижает вероятность переломов позвонков на 65,0-69,0%, а риск переломов вне позвоночника – на 53,0% [15, 130].

Таким образом, необходим комплексный подход к лечению пациентов с хеликобактерной инфекцией и остеопорозом. Эрадикация *H. pylori* может привести к снижению уровня воспаления и улучшению метаболизма костной ткани. Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных схем лечения и оценки долгосрочного влияния эрадикационной терапии на профилактику и лечение остеопороза.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа была выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького». Остеоденситометрия методом DEXA выполнялась в Республиканском травматологическом центре Минздрава ДНР.

Данное исследование полностью соответствует стандартам надлежащей клинической практики, принципам Хельсинкской декларации, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, соответствующим положениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики и исключает ограничение интересов пациента и нанесение вреда его здоровью. Соответствие исследования этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, подтверждено решением комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (№18/5-1 от 21.05.2025).

В данном исследовании приняли участие 643 женщины. Они были проинформированы о целях и дизайне работы, а также добровольно подписали «Информационное соглашение», в котором изложены основная цель и задачи исследования, его длительность и права пациента.

Отбор женщин производился методом рандомизированной выборки с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения в исследование: женщины в периоде постменопаузы, который характеризуется продолжительным отсутствием менструаций (не менее одного года). Из исследования исключали лиц, принимающих глюкокортикостероидные препараты, антихеликобактерную, заместительную гормональную или антиостеопоротическую терапию. В исследование не включали также больных с язвенной болезнью желудка или

двенадцатиперстной кишки, раком желудка, различными эндокринными расстройствами (сахарным диабетом, гипо- или гипертиреозом и т.д.), хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, ревматизмом, ревматоидным артритом, системной склеродермией), хроническими заболеваниями почек и печени, гематологическими, онкологическими и психическими заболеваниями.

Для достижения цели и выполнения намеченных задач исследовательская программа состояла из двух этапов:

На первом этапе было проведено комплексное обследование 520 женщин в постменопаузе. Исследовательский дизайн предусматривал проведение ретроспективного исследования типа "случай-контроль". Возраст обследованных пациенток колебался от 45 до 88 лет, а длительность постменопаузального периода варьировала от 1 до 40 лет. Медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75] возраста составили 62 [56; 68] года, а длительности постменопаузы – 13 [7; 20] лет.

У 151 женщины был диагностирован ОП, у 234 пациентов остеопения, а 135 человек вошли в контрольную группу с нормальной МПК. Диагноз был поставлен на основе результатов остеоденситометрии, проведённой методом DEXA. Помимо денситометрии костной ткани, женщинам из трех выделенных групп были проведены и лабораторные исследования (Таблица 2.1).

Сравнение данных, полученных в ходе исследований, дало возможность определить особенности цитокинового статуса и насыщенности организма ВД у пациентов с остеопенией, ОП и женщин с нормальной МПК в зависимости от инфицированности *H. pylori* (CagA+).

На втором этапе исследования была проведена оценка эффективности антиостеопоротической терапии у 123 женщин с ПМО в зависимости от наличия инфекции *H. pylori*. Для этой цели было проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование.

Таблица 2.1 – Количество женщин с нормальной МПК, пациентов с остеопенией и ОП, которым провели инструментальные и лабораторные исследования

Наименование исследования	Всего	Нормальная МПК	Остеопения	ОП
Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DEXA)	520	135	234	151
Суммарные антитела к антигену <i>H. pylori</i> -CagA	520	135	234	151
Иммунохроматография	120	27	49	44
Цитокиновый баланс	176	37	82	57
Витамин D (25(OH)D)	250	76	97	77

Были сформированы 3 группы женщин с постменопаузальным ОП. В первую группу вошли женщины (группа сравнения, n=38) с положительным серологическим результатом на *H. pylori*, не получавшие курс эрадикационной терапии. Вторую группу (основная группа) составили 47 пациентов, которые также имели положительный результат на *H. pylori*, но прошли курс эрадикации бактериальной инфекции перед назначением антиостеопоротической терапии. Третья, контрольная группа (n=38), состояла из пациентов с ПМО, которые перед получением антиостеопоротических препаратов имели отрицательный результат при тестировании сыворотки крови на наличие суммарных антител к *H. pylori*.

Курс стандартной антиостеопоротической терапии в течение 12 месяцев предусматривал ежемесячное применение по 1 таблетке препарата ибандроновой кислоты «Бонвива» (150,0 мг) и комплексного лекарственного средства «Кальций-Д3 Никомед Форте» по 1 таблетке два раза в сутки (500 мг Са, 400 МЕ витамина D3). Эрадикационная антихеликобактерная терапия проводилась в течение 14 дней при помощи стандартной тройной схемы, включающая прием эзомепразола 40 мг 2 раза в день и сочетание антибиотиков (амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день). Всем пациентам диагностику

эффективности антихеликобактерной терапии проводили не ранее чем через 4 недели после окончания лечения. Для этого использовали референсный метод исследования – моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом.

Перед началом и после окончания курса антиостеопоротического лечения всем пациенткам выполнялась остеоденситометрия методом DEXA. Эффективность лечения оценивалась по приросту МПК, который выражался в процентах и анализировался отдельно по каждой зоне выполнения денситометрии – поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра и всего проксимального отдела левой и правой бедренной кости. Прирост МПК (Δ МПК) рассчитывался по формуле:

$$\Delta\text{МПК} = [(МПК2 - МПК1) / МПК1] \times 100, \quad (2.1)$$

где МПК1 и МПК2 – значение до и по окончании курса терапии.

На втором этапе исследования, который включал динамическое наблюдение в начале и по завершении антиостеопоротической терапии, были проанализированы значения Δ МПК L1-L4 у 122 обследованных. Помимо этого, у 117 и 105 женщин соответственно были исследованы показатели прироста проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, а шейки левого и правого бедра – у 119 и 108 лиц соответственно.

2.2. Иммунологические и инструментальные методы исследования

Иммунологические методы диагностики включали иммуноферментные исследования, применяемые с целью определения цитокинов, 25(ОН)D, суммарных антител (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA возбудителя *H. pylori* и выявления антигена возбудителя в образцах кала человека методом иммунохроматографического анализа (ИХА).

Для проведения лабораторных иммунологических исследований была

использована периферическая кровь женщин. Кровь отбирали с 8:00 до 10:00, строго натощак. Забор крови осуществлялся с использованием вакуумных систем, произведенных компанией «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай). В качестве биологического материала для определения суммарных антител (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA возбудителя хеликобактериоза, 25(OH)D и цитокинов использовали сыворотку крови. Для получения данного биологического материала цельную кровь центрифугировали в пробирках с активатором свертывания для проведения серологических исследований.

Для определения антител к цитотоксину CagA *H. pylori* классов IgA, M, G использовали иммуноферментные тест-системы «*H. pylori*-CagA-антитела-ИФА-БЕСТ» производства «Вектор Бест» (Россия). У пациентов с положительным серологическим тестом на антитела диагноз хеликобактерной инфекции подтверждали исследованием образцов кала методом ИХА с моноклональными антителами к антигену *H. pylori* («Био Трейсер», Корея).

Содержание в сыворотке крови 25(OH)D определяли с использованием иммуноферментных тест-систем производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), обладающей аналитической чувствительностью 2,9 нг/мл и диапазоном измерений от 2,9 до 130 нг/мл.

Помимо исследования антител к антигену CagA *H. pylori* и кальцидиола сыворотку крови использовали также для выявления концентраций про- и противовоспалительных цитокинов – IL-1 β , -6, -8, -17A, TNF- α , IFN- γ и IL-4, -10 соответственно. В образцах сыворотки крови также определяли уровень цитокинов регулирующих остеокластогенез: OPG, RANKL, а также их соотношение (OPG/RANKL). Для этого использовали набор реактивов для иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями производителя (Таблица 2.2). Для учёта результатов применялся иммуноферментный анализатор «LabLine-022» от компании «LABLINE Diagnostics» (Австрия).

Таблица 2.2 – Характеристики наборов реагентов для иммуноферментного анализа, использованных в работе

№	Показатель	Чувствительность	Диапазон измерений
Производитель «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирская область, Кольцово)			
1	Интерлейкин-1 β (IL-1 β)	1,0 пг/мл	0-250,0 пг/мл
2	Интерлейкин-4 (IL-4)	0,4 пг/мл	0-100,0 пг/мл
3	Интерлейкин-6 (IL-6)	0,5 пг/мл	0-300,0 пг/мл
4	Интерлейкин-8 (IL-8)	2,0 пг/мл	0-250,0 пг/мл
5	Интерлейкин-10 (IL-10)	1,0 пг/мл	0-500,0 пг/мл
6	Фактор некроза опухоли – α (TNF- α)	1,0 пг/мл	0-250,0 пг/мл
7	Интерферон-гамма (IFN γ)	1,0 пг/мл	0-1000,0 пг/мл
Производитель «eBiosciences» (Сан-Диего, Калифорния, США)			
8	Интерлейкин-17A(IL-17A)	0,5 пг/мл	1,6-100,0 пг/мл
Производитель «Biomedic Medizinprodukte» (Австрия)			
9	Остеопротегерин (OPG)	1,4 пг/мл	0-400,0 пг/мл
10	Лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL)	0,2 пг/мл	0-40,0 пг/мл

Методы инструментальной диагностики включали в себя использование абсорбционной денситометрии костной ткани, которую назначали для обнаружения остеопоротических изменений в различных отделах скелета женщин.

Определение остеопороза на основании минеральной плотности костной ткани проводилось методом DEXA с помощью рентгеновских денситометров "Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer" (компания HOLOGIC Inc., США) и "Prodigy" (компания GE Medical Systems LUNAR, США). Для оценки МПК исследовался поясничный отдел позвоночника (L1-L4), а также проксимальный отдел обеих (левой и правой) бедренных костей (Total Hip), включая области шейки каждого бедра (Neck).

В исследовании использовались показатели денситометрических измерений плотности кости в абсолютных величинах (г/см^2 - количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади) и в единицах стандартного отклонения (SD) от пиковой массы здоровых (по T-показателю). Согласно критериям ВОЗ, для женщин в постменопаузе нормальная МПК диагностировалась при значениях T-критерия в пределах до -1,0. Пациенты с более низкими значениями T-критерия были разделены на группы с остеопенией - от -1,0 до -2,5 и ОП – менее -2,5.

2.3. Статистические методы исследования

Анализ полученных результатов диссертационного исследования проводили в электронном статистическом пакете «MedStat». Расчёт объёма выборки показал, что количество женщин, участвующих в исследовании, является достаточным для достижения поставленных целей.

Описательную статистику осуществляли с применением как параметрических, так и непараметрических методов.

Если вариационные ряды соответствовали нормальному распределению, то использовали параметрические методы статистической обработки результатов. Вычисляли среднюю величину, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для проверки гипотезы о равенстве средних величин в двух несвязанных или независимых выборках, использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Если выборки были связаны, то применяли парный t-критерий. При множественных сравнениях использовался метод Шеффе.

Если распределение вариационных рядов исследуемых показателей не соответствовало нормальному, то при описательной статистике применяли непараметрические методы. В таких случаях рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й перцентиль (Q1); 75-й перцентиль (Q3)]. Проведение корреляционного анализа осуществлялось с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для сравнения показателей в двух группах был применен U-тест Манна-Уитни. При выполнении

множественных сравнений использовался ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а для анализа парных сравнений применялся критерий Данна.

Различия в распределении признаков между группами были оценены с помощью критерия хи-квадрат.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ
ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА
И ЕЕ СВЯЗЬ С ОСТЕОПОРОЗОМ

3.1. Ассоциация позитивных тестов на антитела к *H. pylori* с остеопорозом у женщин постменопаузального возраста

Выполненные исследования у женщин постменопаузального возраста на маркеры хеликобактериоза позволили изучить ассоциации между наличием инфицированности *H. pylori* и ПМО. Установлено (Рисунок 3.1), что в общей группе обследованных на суммарные антитела (IgG, IgA, IgM) к антигену CagA *H. pylori* женщин постменопаузального возраста у 120 больных был выявлен положительный серологический маркер на *H. pylori*. У всех этих женщин инфицированность была подтверждена наличием антигена возбудителя в кале. Удельный вес позитивных на *H. pylori* лиц составил 23,1%. Все остальные 400 женщин, которые были также обследованы на антитела к антигену CagA возбудителя хеликобактериоза, имели отрицательный результат.

Анализ частоты серологического маркера к антигену CagA *H. pylori* в трех выделенных группах позволил установить, что в группе женщин с нормальной МПК положительный результат суммарных антител к CagA антигену *H. pylori* регистрировался у 27 лиц, что составило 20,0%. У остальных 108 (80,0%) женщин этой группы отмечался отрицательный результат на антитела к антигену CagA возбудителя.

Среди больных с остеопенией, обследованных на иммуноглобулины класса G, A, M к антигену CagA *H. pylori*, у 49 женщин были выявлены положительные маркеры гуморального иммунного ответа на антиген CagA возбудителя хеликобактерной инфекции. Это составило 20,9% от общего числа пациентов с остеопенией. Среди остальных 185 пациентов с остеопенией в постменопаузе

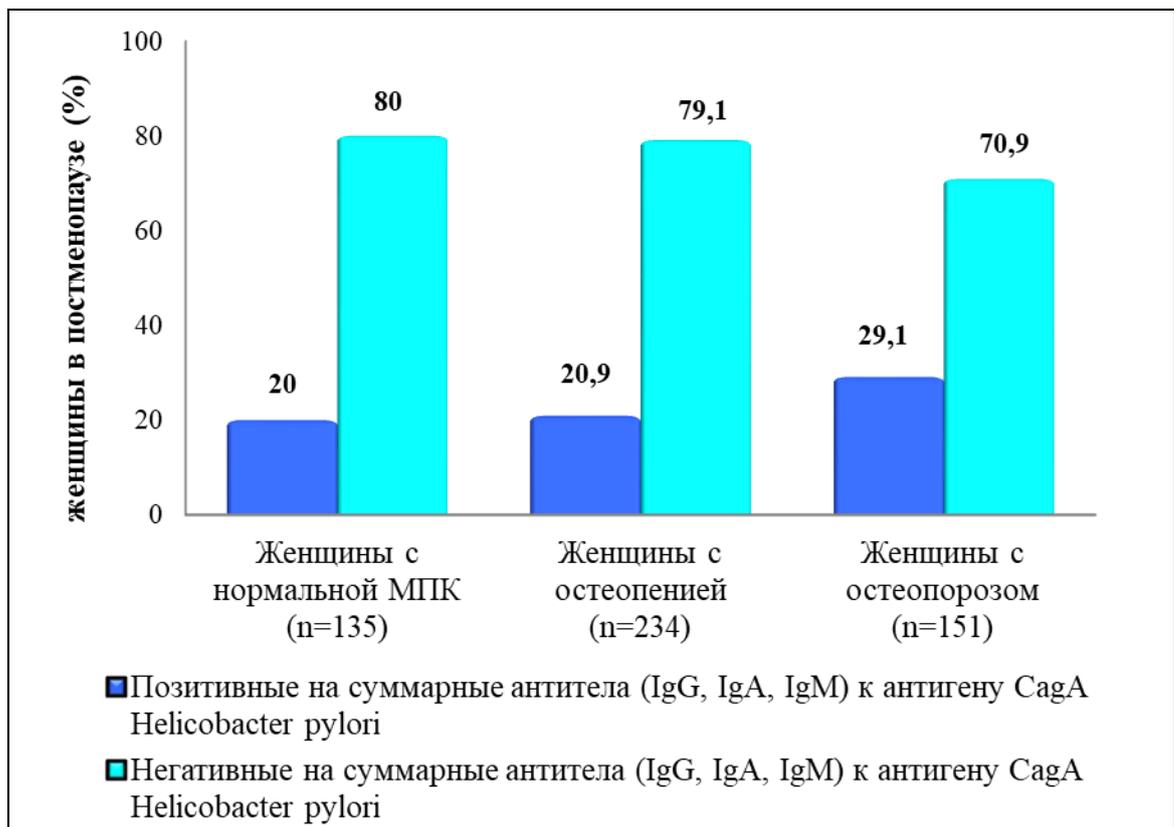


Рисунок 3.1 – Результаты тестирования женщин постменопаузального возраста с различными показателями МПК на суммарные антитела (IgG, IgA, IgM) к антигену CagA *H. pylori*

регистрировались отрицательные результаты – этот показатель составил 79,1% от общего числа обследованных женщин в этой группе.

В группе женщин с ОП положительные результаты на суммарные антитела к антигену *H. pylori* были зарегистрированы у 44 женщин из 151, что соответствует 29,1%. При обследовании остальных 107 больных с остеопорозом были установлены отрицательные результаты на наличие антител к антигену вирулентного штамма CagA *H. pylori*. Показатель серонегативности в группе больных постменопаузальным ОП составил 70,9%.

Следует отметить, что при проведении статистического анализа различий по результатам тестирования женщин на наличие суммарных антител (IgG, IgA, IgM) к антигену CagA *H. pylori* между тремя группами лиц установлено не было. Больные с ОП существенно не отличались частотой обнаружения суммарных антител (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori* от контрольной

группы и группы женщин в постменопаузе с остеопенией (29,1%, 20,0% и 20,9% соответственно; $p=0,108$).

Несмотря на отсутствие достоверных статистических различий по наличию суммарных антител к антигену CagA *H. pylori* между тремя группами женщин в постменопаузе с различными показателями плотности кости была проведена дополнительная статистическая обработка полученных результатов. При этом сравнительный анализ (Рисунок 3.2) частоты обнаружения серологического маркера к антигену CagA микроорганизма был осуществлен между 2-мя группами: объединенной группой женщин с нормальной МПК и женщин с остеопенией ($n=369$) и группой женщин с ОП ($n=151$).

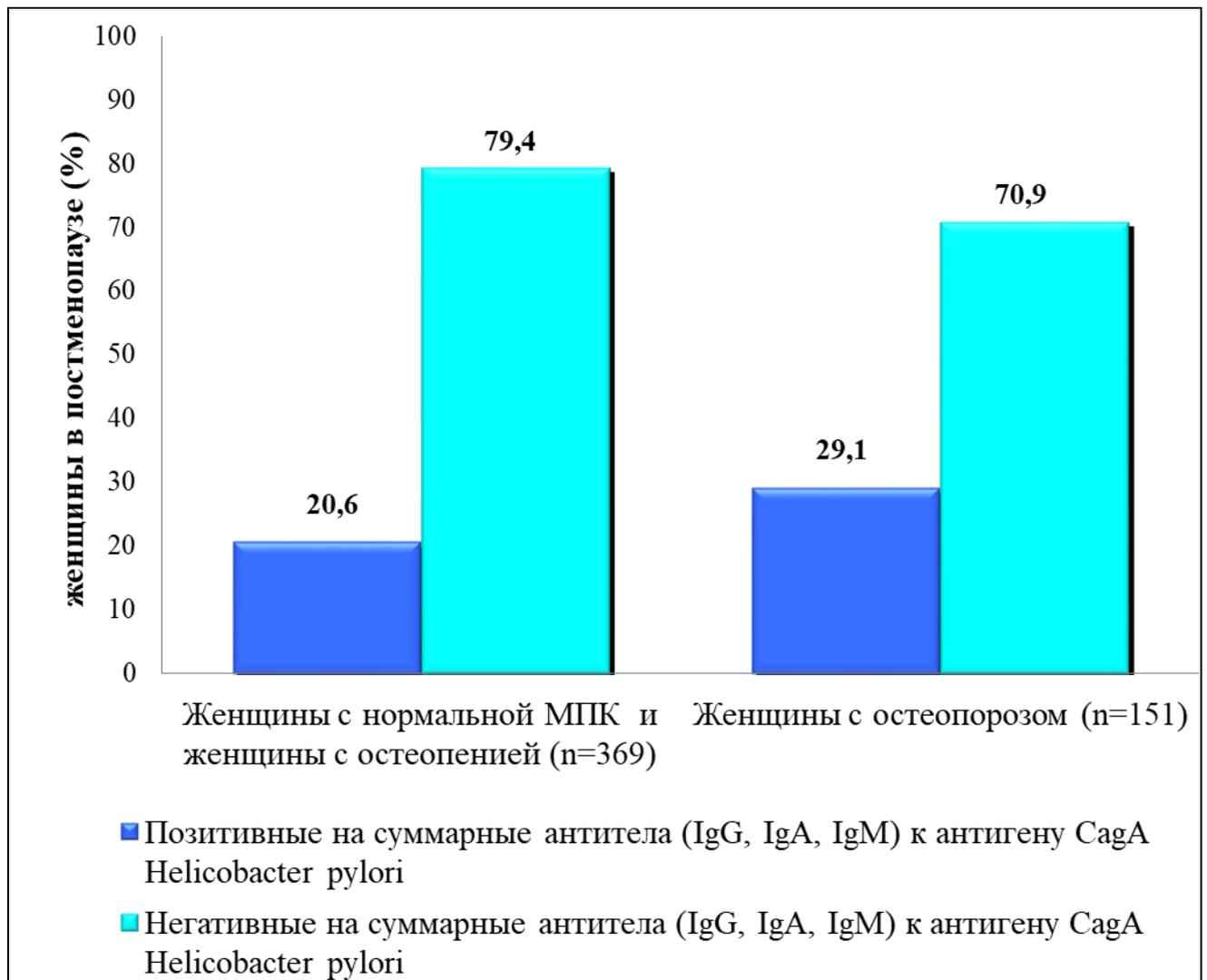


Рисунок 3.2 – Результаты тестирования женщин постменопаузального возраста с остеопорозом на суммарные антитела (IgG, IgA, IgM) к антигену CagA *H. pylori*

В объединенной группе женщин с нормальной МПК и пациентов с остеопенией показатель положительных результатов на наличие серологического маркера инфекции *H. pylori* (CagA+) составил 20,6% (n=76). Соответственно отрицательный ответ после лабораторного обследования женщин объединенной группы получили 293 больных (79,4%). Как указывалось ранее, в группе больных, имеющих ОП, наличие суммарных антител к антигену CagA возбудителя хеликобактерной инфекции регистрировалось в 29,1% случаев, а отсутствие их – у 107 женщин (70,9%). Сравнительный анализ результатов лабораторного обследования на хеликобактерную инфекцию двух вышеуказанных групп показал повышенную частоту выявления суммарных антител (IgA, IgM, IgG) к *H. pylori* среди женщин с ОП (p=0,049).

На рисунке 3.3 продемонстрированы результаты тестирования женщин постменопаузального возраста на определение антител класса IgM к антигену CagA *H. pylori*. Синтезируемые в ответ на инвазию бактерии антитела класса IgM принимают участие в раннем иммунном ответе и показывают недавнее инфицирование пациентов микроорганизмами *H. pylori*, начало заболевания или реактивацию инфекционного процесса.

Полученные результаты обследования на наличие вышеуказанного серологического маркера к антигену CagA *H. pylori* показали, что положительные результаты на антитела IgM к антигену CagA *H. pylori* были выявлены среди общего числа обследуемых женщин в постменопаузе всего лишь в 25 случаях из 520 – то есть у 4,8% лиц. Остальные 495 пациентов имели отрицательные результаты на антитела IgM к антигену CagA возбудителя, что составило 95,2% от общего числа обследуемых женщин постменопаузального возраста с различными показателями остеоденситометрии.

Среди женщин с нормальной МПК положительный результат на антитела класса IgM к антигену CagA *H. pylori* был установлен в 6 случаях, что составило 4,4%. Отрицательный же ответ при исследовании специфических антител в этой группе регистрировался у 129 женщин в постменопаузе, составив 95,6% от общего числа обследованных женщин с нормальной плотностью костной ткани.

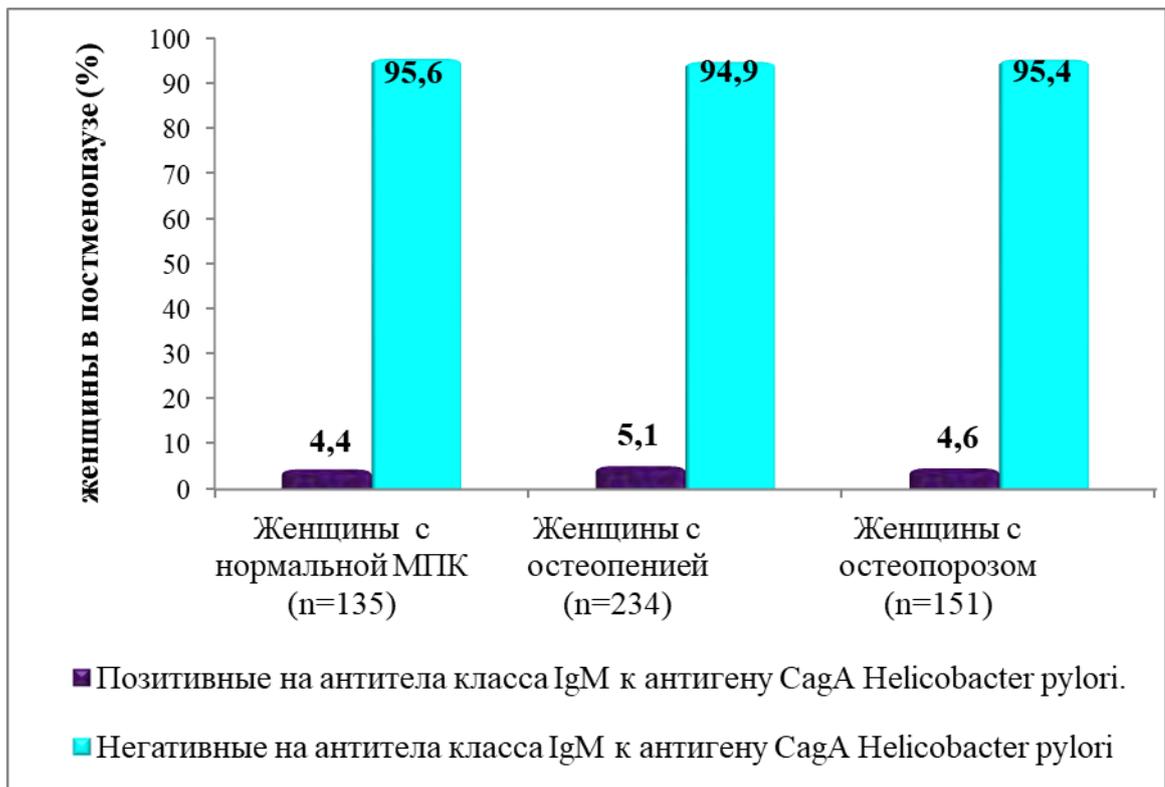


Рисунок 3.3 – Результаты тестирования женщин постменопаузального возраста с остеопорозом на антитела класса IgM к антигену CagA *H. pylori*

В группе пациентов с остеопенией у 12 было отмечено наличие антител класса IgM к антигену CagA *H. pylori*. Удельный вес серопозитивных больных в вышеуказанной группе составил 5,1%. Остальные же 222 женщины постменопаузального возраста, имеющие остеопению, получили отрицательные результаты тестирования на сывороточный маркер, что составило 94,9% от общего числа больных с остеопенией.

Статистическая обработка полученных результатов в группе женщин с ПМО показала наличие антител класса IgM к антигену CagA *H. pylori* у 7 больных, что составило 4,6%. Остальные 144 пациента из группы лиц, характеризующихся остеопоротическими нарушениями костной ткани, показали отрицательные результаты при обследовании на серологический маркер активной хеликобактерной инфекции, что составило 95,4% среди общего числа женщин в этой группе.

При этом следует отметить, что частота положительных тестов на антитела класса М к *H. pylori* среди женщин с нормальной МПК, пациентов с остеопенией и ОП существенно не отличалась ($p=0,951$).

Таким образом, исследование суммарных антител (IgA, IgM, IgG) и антител класса IgM к антигену CagA *H. pylori* у женщин постменопаузального возраста позволили изучить ассоциации инфекции, вызванной *H. pylori*, с постменопаузальным ОП.

Было установлено, что частота позитивных серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* среди женщин с остеопорозом значительно превышает аналогичный показатель в группе лиц, характеризующихся либо нормальным состоянием костной ткани, либо остеопенией ($p=0,049$). Частота положительных тестов на суммарные антитела класса М к антигену CagA *H. pylori* не показала ассоциации с состоянием костной ткани у женщин постменопаузального возраста ($p=0,951$).

Результаты вышеизложенных исследований могут быть использованы при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий женщинам в постменопаузальный период.

3.2. Анализ минеральной плотности кости разных отделов скелета у женщин в постменопаузе, серопозитивных на *H. pylori*

По этиопатогенезу остеопороз относится к многофакторным заболеваниям. Имеющиеся к настоящему времени данные научных исследований о связи между *H. pylori* и остеопоротическими нарушениями у женщин в постменопаузе ограничены и противоречивы. При изучении взаимосвязи между наличием хеликобактерной инфекции и развитием ПМО нами учитывалась важная особенность данного заболевания. В большинстве случаев вышеуказанная патология может проявляться изменениями в одних отделах скелета, тогда как другие остаются в норме. Это может быть связано с различиями в структуре

разных типов костей, а также патогенетическими механизмами влияния *H. pylori* на процессы костного ремоделирования.

Поэтому второй этап исследования включал в себя анализ МПК разных отделов скелета у женщин постменопаузального возраста с учетом наличия или отсутствия у них хеликобактерной инфекции.

Статистический анализ взаимосвязи хеликобактерной инфекции с остеопоротическими нарушениями проводился как среди обследованных женщин, входящих в общую группу, так и по отдельности в трех подгруппах: больных с остеопенией, пациентов с ОП и лиц с нормальным состоянием костной ткани. Помимо серологических исследований на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* пациентам выполнялась денситометрия костной ткани поясничного отдела позвоночника на уровне позвонков L1-L4, а также проксимальных отделов обеих бедер (в шейке (Neck) и бедре в целом (Total Hip)).

В таблице 3.1 представлены результаты костной денситометрии позвонков поясничного отдела (L1-L4) в зависимости от полученных лабораторных данных при тестировании женщин постменопаузального возраста на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Математическая обработка результатов была выполнена как в общей группе женщин, так и в подгруппах пациентов, у которых отмечались различия в плотности костной ткани позвонков поясничного отдела.

Результаты проведенного статистического анализа показали, что у обследованных женщин общей группы, инфицированных *H. pylori*, наблюдается снижение МПК L1-L4. При этом минеральная плотность кости данного участка скелета у пациентов с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA возбудителя была ниже на 7,8%, чем у женщин, которые имели отрицательный результат ($p < 0,001$).

Следует отметить, что выявленная в общей группе женщин взаимосвязь между показателями плотности костной ткани L1-L4 и результатами тестирования на *H. pylori* была обусловлена больными с остеопоротическими нарушениями. Так, в группе пациентов с остеопенией наличие позитивного

серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA сочеталось со снижением значений МПК на 3,4% по сравнению с женщинами, также имеющими остеопению, но серонегативными по *H. pylori* ($p=0,012$).

Таблица 3.1 – Показатели МПК L1-L4 (Me [Q25; Q75], г/см²) у женщин в постменопаузе с серопозитивными результатами на *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=520)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=135)	женщины с остеопенией (n=234)	женщины с остеопорозом (n=151)
Позитивный тест	0,829 [0,730; 0,982] (n=120)	1,089 [1,037; 1,126] (n=27)	0,860 [0,815; 0,911] (n=49)	0,692 [0,636; 0,742] (n=44)
Негативный тест	0,899 [0,795; 1,027] (n=400)	1,087 [1,003; 1,197] (n=108)	0,890 [0,836; 0,963] (n=185)	0,731 [0,684; 0,771] (n=107)
P	<0,001	0,723	0,012	0,005

В группе пациентов с ОП также была установлена зависимость показателей МПК от наличия вышеуказанной инфекции. Наличие позитивных результатов серологического анализа на наличие антител к возбудителю *H. pylori* обусловило снижение значений МПК в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) на 5,3% ($p=0,005$).

В отличие от пациентов с остеопоротическими нарушениями, у женщин с нормальной МПК взаимосвязи между результатами серологического анализа крови на *H. pylori* и результатами остеоденситометрии поясничных позвонков установлено не было ($p=0,723$).

Вышеизложенные результаты анализа показателей минеральной плотности позвонков поясничного отдела у женщин в постменопаузе с учетом серологических показателей на наличие *H. pylori* были подтверждены проведением ранговой корреляции Спирмена (Рисунок 3.4-3.6).

Была выявлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *H. pylori* в иммуноферментном анализе и МПК L1-L4 у женщин, как в общей группе ($r_s = -0,178$; $p < 0,0001$), так и в группах пациентов с остеопенией ($r_s = -0,18$; $p = 0,006$) и ОП ($r_s = -0,177$; $p = 0,029$).

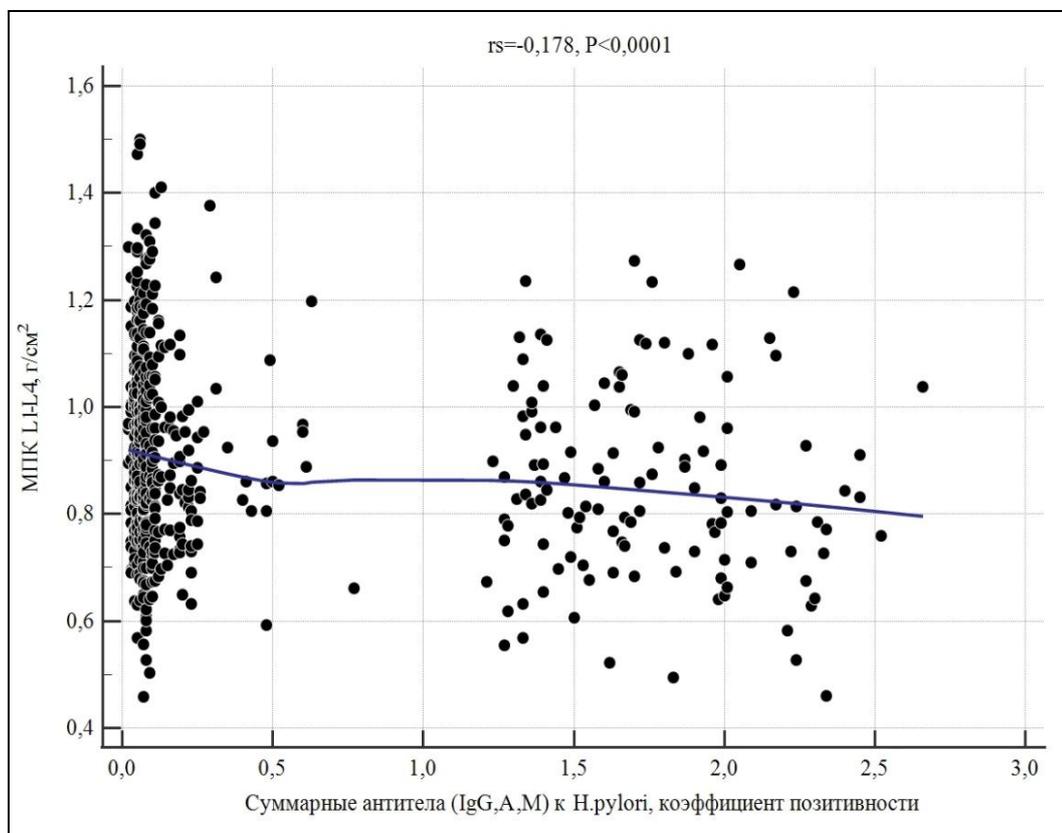


Рисунок 3.4 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) к антигену CagA *H. pylori* и МПК позвонков L1-L4 в общей группе женщин постменопаузального возраста (n=520)

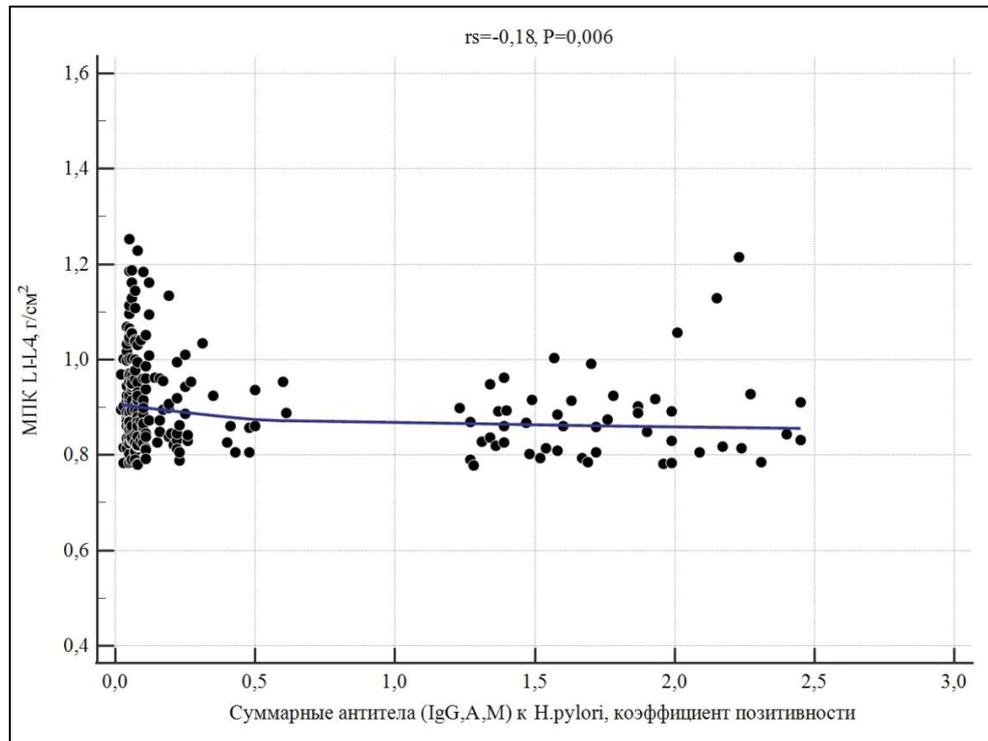


Рисунок 3.5 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и МПК позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста с остеопенией (n=234)

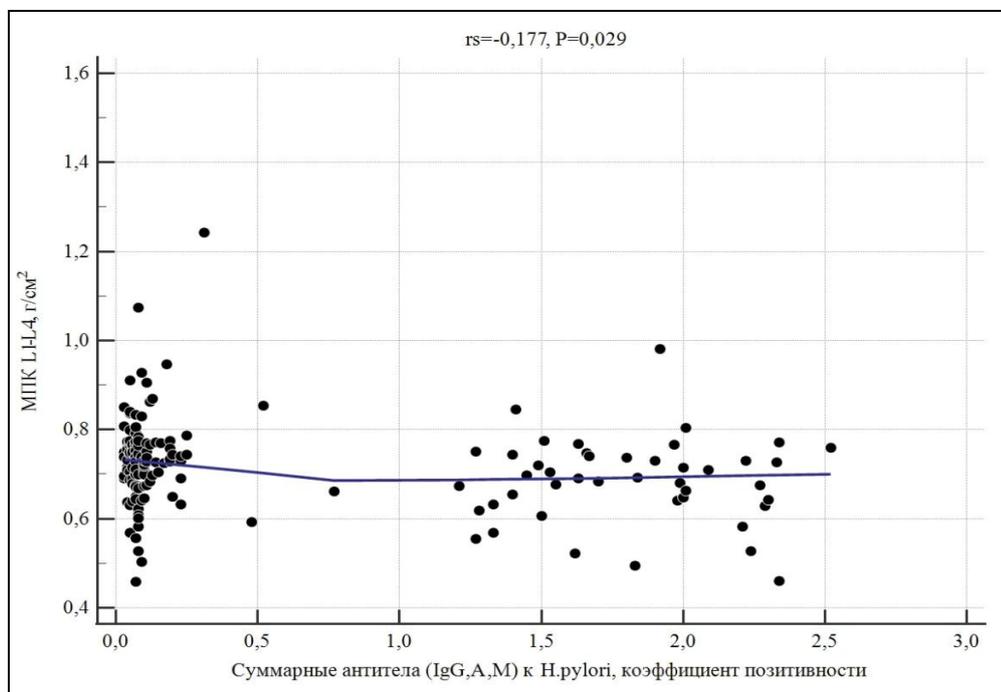


Рисунок 3.6 - Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) к *H. pylori* и МПК позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста с остеопорозом (n=151)

Среди обследуемых женщин были проанализированы так же ассоциации между результатами серологического исследования на хеликобактерную инфекцию и результатами инструментального обследования пациентов на состояние костной ткани следующего участка скелета – шейки левой бедренной кости.

Как следует из данных статистического анализа, приведенных в таблице 3.2, в общей группе обследованных лиц у пациентов, инфицированных *H. pylori*, отмечается уменьшение минеральной плотности шейки бедренной кости с левой стороны.

Таблица 3.2 – Показатели МПК (Me [Q25; Q75], г/см²) шейки левого бедра у женщин в постменопаузе с серопозитивными результатами на *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=381)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=80)	женщины с остеопенией (n=181)	женщины с остеопорозом (n=120)
Позитивный тест	0,661 [0,612; 0,726] (n=79)	0,819 [0,797; 0,858] (n=14)	0,666 [0,640; 0,696] (n=32)	0,614 [0,570; 0,654] (n=33)
Негативный тест	0,703 [0,632; 0,776] (n=302)	0,852 [0,791; 0,916] (n=66)	0,701 [0,654; 0,742] (n=149)	0,600 [0,557; 0,660] (n=87)
P	0,010	0,345	0,024	0,974

Женщины постменопаузального возраста, имеющие позитивные серологические тесты на наличие суммарных антител к антигену CagA возбудителя хеликобактериоза, характеризовались снижением показателей МПК в

вышеуказанном участке скелета на 6,0% по сравнению с лицами, которые получили отрицательный результат при обследовании на антитела к возбудителю инфекции ($p=0,010$).

Анализ взаимосвязи показателей плотности костной ткани в шейке бедренной кости слева от проведенных серологических исследований на хеликобактерную инфекцию среди больных с остеопоротическими нарушениями показал неоднозначные результаты.

Так, в группе обследованных женщин с остеопенией, инфицированных *H. pylori*, отмечается уменьшение минеральной плотности в зоне данного участка скелета. Позитивные результаты серологического тестирования на гуморальный иммунный ответ к возбудителю имели ассоциацию с более низкими показателями минеральной плотности в зоне шейки левой бедренной кости (на 5,0%) по сравнению с пациентами, имеющими отрицательный ответ на суммарные антитела к *H. pylori* ($p=0,024$).

В отличие от пациентов с остеопенией, в других анализируемых группах лиц (группа женщин с нормальной МПК и группа больных с ОП) между результатами серологического тестирования на антитела к антигену *H. pylori* и результатами денситометрии костной ткани шейки левого бедра ассоциаций установлено не было ($p=0,345$ и $p=0,974$ соответственно).

Параллельно с исследованием показателей МПК в подгруппах женщин с положительными и отрицательными результатами теста на определение антител к *H. pylori*, был проведен также и корреляционный анализ. При анализе минеральной плотности шейки левой бедренной кости с учетом серологических показателей на наличие хеликобактерной инфекции была выявлена отрицательная корреляционная связь.

Коэффициент корреляции по Спирмену при обработке результатов, полученных у женщин постменопаузального возраста в общей группе, составил $rs=-0,121$ ($p=0,018$), что представлено на рисунке 3.7. Необходимо отметить, что в трех выделенных подгруппах женщин (женщины с нормальной МПК, с

остеопенией и ОП) аналогичной корреляционной связи установлено не было ($p>0,05$).

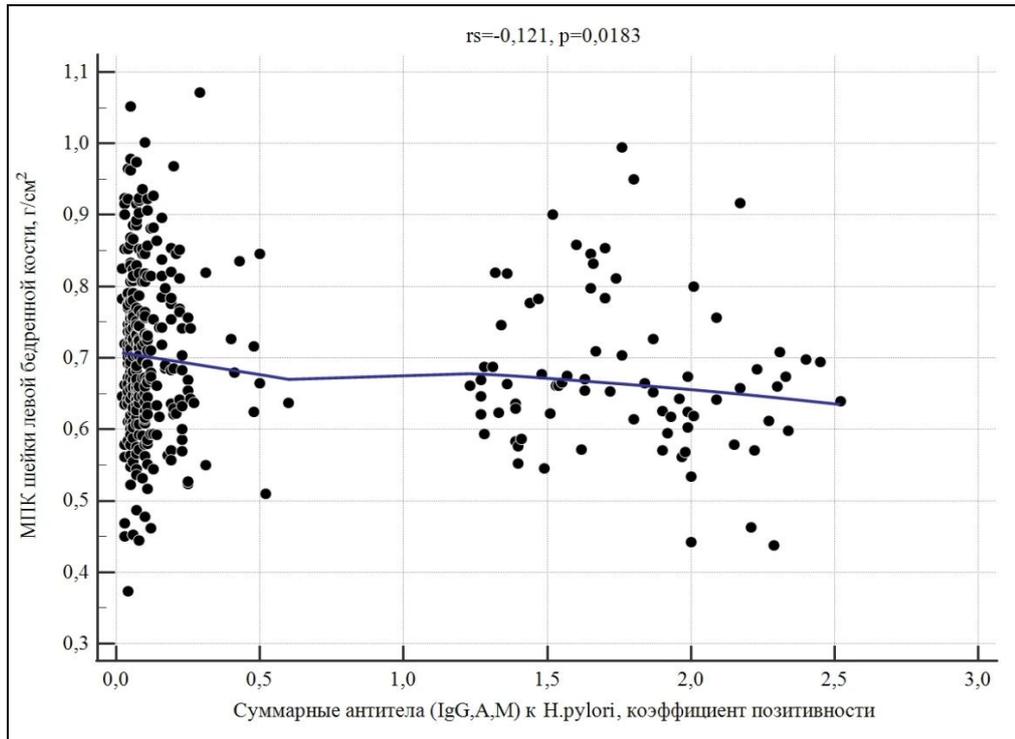


Рисунок 3.7 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и МПК шейки левого бедра в общей группе женщин постменопаузального возраста (n=381)

Как следует из таблицы 3.3, минеральная плотность всего проксимального отдела бедра с левой стороны у женщин в постменопаузе с позитивным тестом на антитела к *H. pylori* имела аналогичную направленность, что и в шейке левого бедра. Так, в общей группе женщин в постменопаузе с серопозитивными показателями на *H. pylori* отмечалось уменьшение плотности во всем проксимальном участке левой бедренной кости. Позитивный серологический тест на вышеуказанный возбудитель ассоциировался с уменьшением значений МПК на 6,9% по сравнению с женщинами этой же группы, но серонегативными на хеликобактериоз ($p=0,004$).

В группе больных с остеопенией также была установлена зависимость показателей МПК от наличия *H. pylori*. Пациенты с остеопенией, имеющие хеликобактериоз, характеризовались более низкими значениями

остеоденситометрии проксимального отдела левой бедренной кости (на 5,9%), чем у больных с отрицательным результатом на суммарные антитела к *H. pylori* ($p=0,013$).

Таблица 3.3 – Показатели МПК (Ме [Q25; Q75], г/см²) всего проксимального отдела левого бедра у женщин в постменопаузе с серопозитивными результатами на *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=517)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=135)	женщины с остеопенией (n=232)	женщины с остеопорозом (n=150)
Позитивный тест	0,768 [0,700; 0,861] (n=119)	0,957 [0,896; 1,041] (n=27)	0,771 [0,747; 0,839] (n=48)	0,697 [0,622; 0,735] (n=44)
Негативный тест	0,825 [0,734; 0,916] (n=398)	0,975 [0,906; 1,037] (n=108)	0,819 [0,771; 0,869] (n=184)	0,698 [0,636; 0,744] (n=106)
P	0,004	0,762	0,013	0,669

Как следует из таблицы, в отличие от группы пациентов с остеопенией, ассоциаций между результатами определения суммарных антител к возбудителю хеликобактериоза в иммуноферментном анализе и МПК вышеуказанного участка скелета среди женщин с нормальной МПК, а также пациентов с ОП установлено не было ($p=0,762$ и $p=0,669$ соответственно).

Проведенный корреляционный анализ среди женщин общей группы (Рисунок 3.8) показал отрицательную связь между наличием позитивных серологических результатов на *H. pylori* и плотностью костной ткани в левом

проксимальном отделе бедра ($r_s=-0,142$; $p=0,0012$). При этом в группе пациентов с остеопенией (Рисунок 3.9) корреляционный анализ продемонстрировал только лишь близкую к достоверности тенденцию к ассоциации инфицирования *H. pylori* со значениями МПК всего проксимального участка бедра слева ($r_s=-0,111$; $p=0,0928$).

В ходе исследования среди женщин постменопаузального возраста в общей группе и в трех выделенных подгруппах (женщины с нормальной МПК, с остеопенией и ОП) был проведен статистический анализ ассоциаций между возбудителем *H. pylori* и МПК в таких участках скелета как шейка и проксимальный отдел бедренной кости справа.

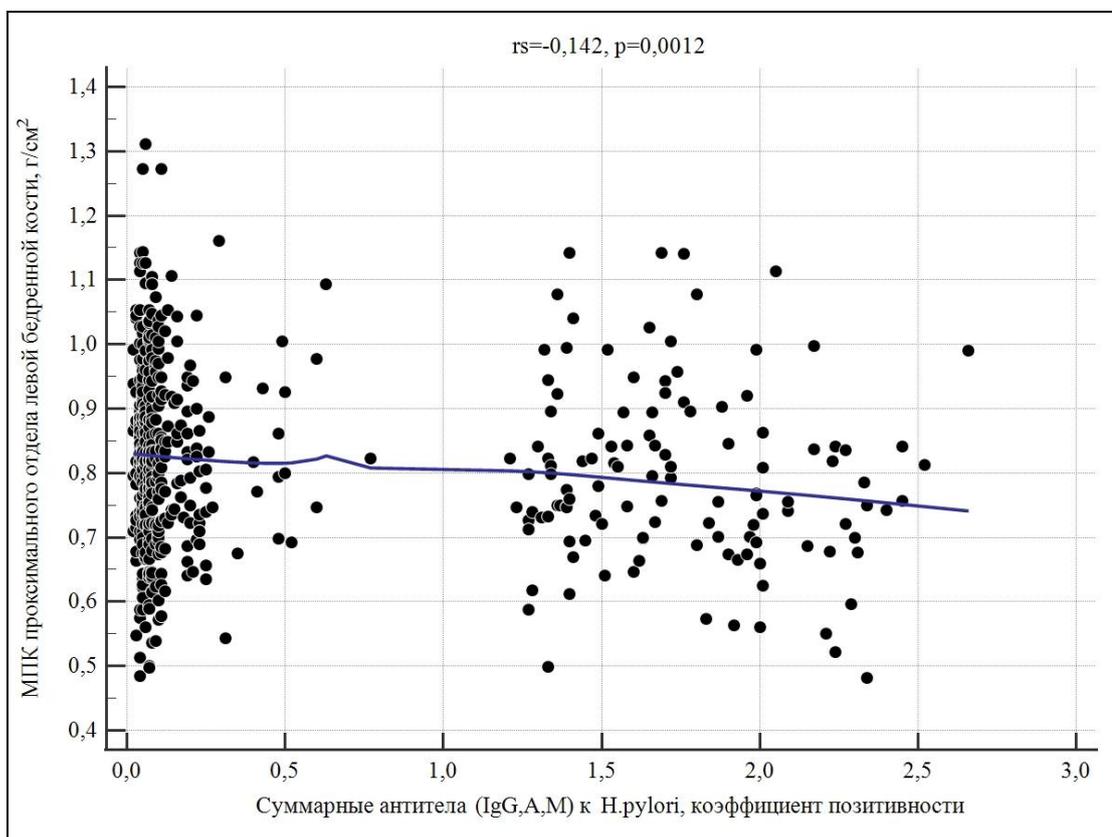


Рисунок 3.8 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и МПК всего проксимального отдела левого бедра в общей группе женщин постменопаузального возраста ($n=517$)

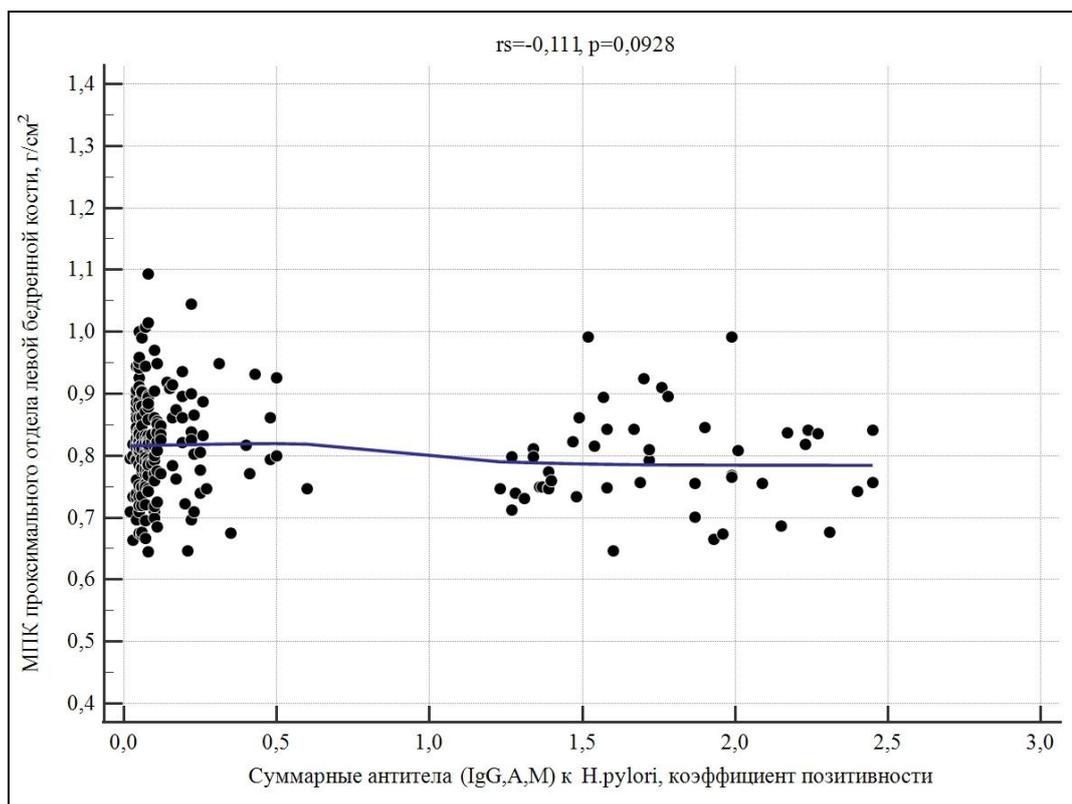


Рисунок 3.9 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и МПК проксимального отдела левого бедра у женщин постменопаузального возраста с остеопенией (n=232)

При изучении плотности костной ткани в области шейки бедра справа у женщин в постменопаузе с серопозитивными показателями на *H. pylori* (Таблица 3.4) было установлено, что в общей группе женщин, отмечается уменьшение МПК данного участка скелета.

Установлено, что позитивные результаты серологического исследования на наличие антител к возбудителю хеликобактерной инфекции обусловили снижение значений минеральной плотности шейки правой бедренной кости на 7,1% ($p=0,006$).

При статистическом анализе данных, представленных в таблице, было установлено, что в группе обследованных пациентов с остеопенией, инфицированных *H. pylori* также отмечается уменьшение минеральной плотности костной ткани в шейке правой бедренной кости.

Таблица 3.4 – Показатели МПК (Ме [Q25; Q75], г/см²) шейки правого бедра у женщин в постменопаузе с серопозитивными результатами на *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=301)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=65)	женщины с остеопенией (n=142)	женщины с остеопорозом (n=94)
Позитивный тест	0,646 [0,607; 0,707] (n=61)	0,850 [0,781; 0,973] (n=11)	0,659 [0,629; 0,694] (n=24)	0,602 [0,546; 0,634] (n=26)
Негативный тест	0,695 [0,636; 0,778] (n=240)	0,841 [0,793; 0,888] (n=54)	0,693 [0,650; 0,735] (n=118)	0,600 [0,557; 0,667] (n=68)
P	0,006	0,540	0,010	0,386

По сравнению с женщинами, которые получили отрицательный результат на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori*, в группе пациентов постменопаузального возраста с остеопенией наличие позитивного серологического теста сочеталось со снижением значений МПК вышеуказанного участка скелета на 4,9% ($p=0,010$). В отличие от пациентов с остеопенией у женщин с нормальными значениями МПК и в группе больных с ОП ассоциаций между результатами серологического теста на *H. pylori* и данными денситометрии костной ткани шейки бедра с правой стороны установлено не было ($p=0,540$ и $p=0,386$ соответственно).

Вышеизложенные результаты были подтверждены проведением ранговой корреляции Спирмена (Рисунок 3.10; 3.11). Была выявлена отрицательная связь между наличием положительных серологических результатов на вышеуказанную

инфекцию и МПК вышеуказанного участка тела у женщин как в общей группе ($r_s=0,156$; $p=0,0068$), так и в группах пациентов с остеопенией ($r_s=0,178$; $p=0,034$).

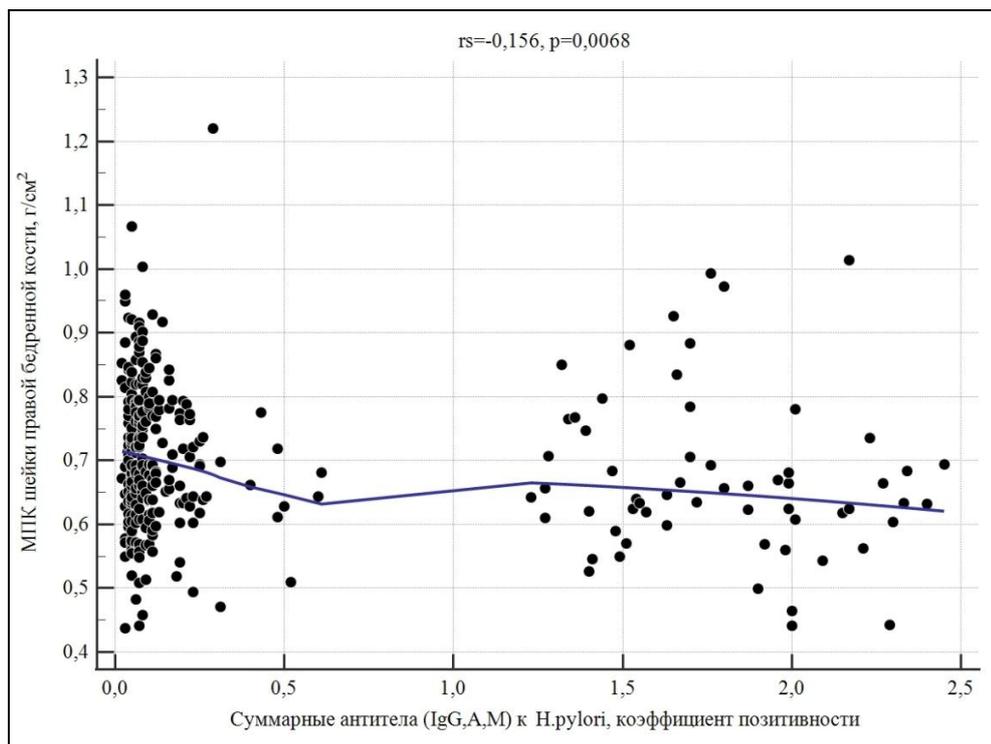


Рисунок 3.10 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и МПК шейки правого бедра в общей группе женщин постменопаузального возраста ($n=301$)

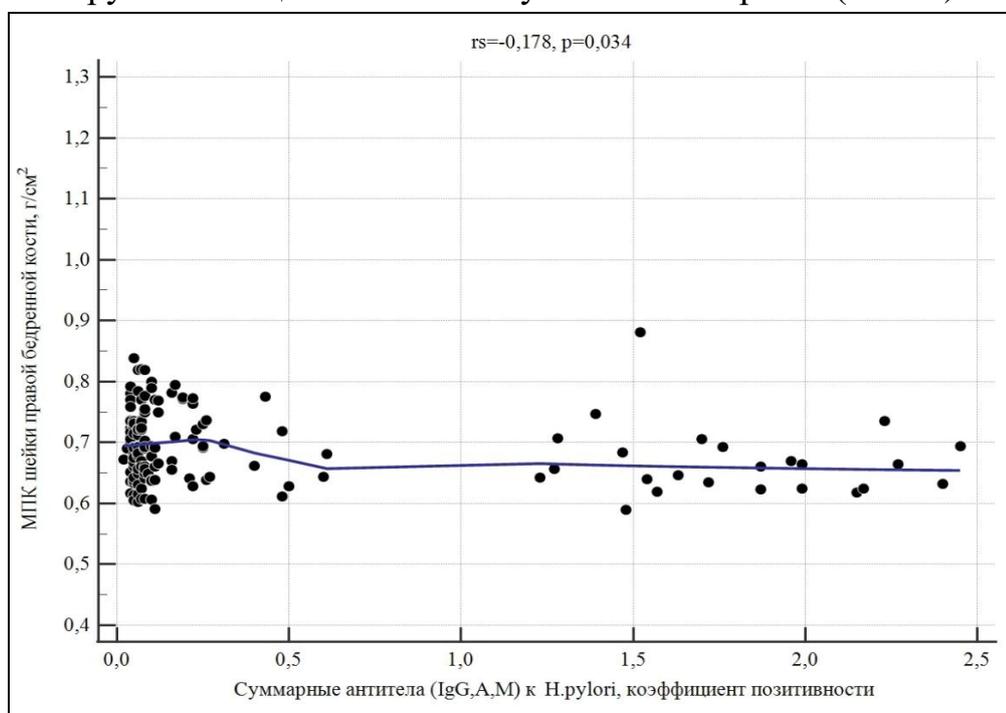


Рисунок 3.11 - Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и МПК шейки бедра справа у женщин постменопаузального возраста с остеопенией ($n=142$)

Отличия в минеральной плотности всего правого проксимального отдела бедренной кости у женщин в постменопаузе в зависимости от результатов тестирования на антитела к *H. pylori* соответствовали той же направленности, что и в шейке правого бедра.

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.5, среди женщин постменопаузального возраста в общей группе отмечается уменьшение минеральной плотности проксимального участка правой бедренной кости среди серопозитивных пациентов на хеликобактерную инфекцию. МПК вышеуказанного участка скелета с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA возбудителя была ниже на 5,3%, чем у серонегативных женщин ($p=0,009$).

Таблица 3.5 – Показатели МПК (Me [Q25; Q75], г/см²) всего проксимального отдела правого бедра у женщин в постменопаузе с серопозитивными результатами на *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=301)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=65)	женщины с остеопенией (n=142)	женщины с остеопорозом (n=94)
Позитивный тест	0,783 [0,711; 0,877] (n=61)	0,977 [0,902; 1,15] (n=11)	0,786 [0,762; 0,832] (n=24)	0,702 [0,636; 0,733] (n=26)
Негативный тест	0,827 [0,760; 0,912] (n=240)	1,014 [0,936; 1,051] (n=54)	0,828 [0,789; 0,884] (n=118)	0,712 [0,672; 0,784] (n=68)
P	0,009	0,841	0,025	0,316

Связь сниженных показателей МПК в области проксимального отдела правого бедра при позитивных результатах тестирования на *H. pylori* в общей группе женщин была обусловлена больными с остеопенией. Так, в группе пациентов с остеопенией наличие позитивного серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA сочеталось со снижением значений МПК на 5,1% по сравнению с больными, которые имеют остеопению при отрицательном серологическом тесте на возбудитель хеликобактериоза ($p=0,025$).

В ходе статистического анализа было установлено, что ассоциаций между результатами серологического теста на хеликобактерную инфекцию и результатами денситометрии костной ткани проксимального отдела бедра с правой стороны как в группе женщин с нормальной МПК, так и в группах пациентов с ОП установлено не было ($p=0,841$ и $p=0,316$ соответственно).

На рисунках 3.12 и 3.13 представлены данные проведенного корреляционного анализа Спирмена между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *H. pylori* и показателями минерализации правого проксимального отдела бедренной кости. Была обнаружена отрицательная корреляция между положительными серологическими результатами на вышеуказанную инфекцию и МПК в области проксимального отдела правого бедра как у женщин в общей группе ($r_s=-0,177$; $p=0,002$), так и у лиц с остеопенией ($r_s=-0,176$; $p=0,036$).

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что у женщин в постменопаузе ($n=520$) инфицирование *H. pylori* сопровождается уменьшением минеральной плотности L1-L4 ($p<0,001$), шейки и всего проксимального отдела бедренной кости с левой стороны ($p=0,010$ и $p=0,004$ соответственно) и шейки и всего проксимального отдела правой бедренной кости ($p=0,006$ и $p=0,009$ соответственно).

Необходимо отметить, что выявленное влияние хеликобактериоза на костную ткань подтверждается результатами корреляционного анализа, с помощью которого были установлены отрицательные связи между результатами тестирования на антитела к *H. pylori* и значениями МПК всех вышеуказанных

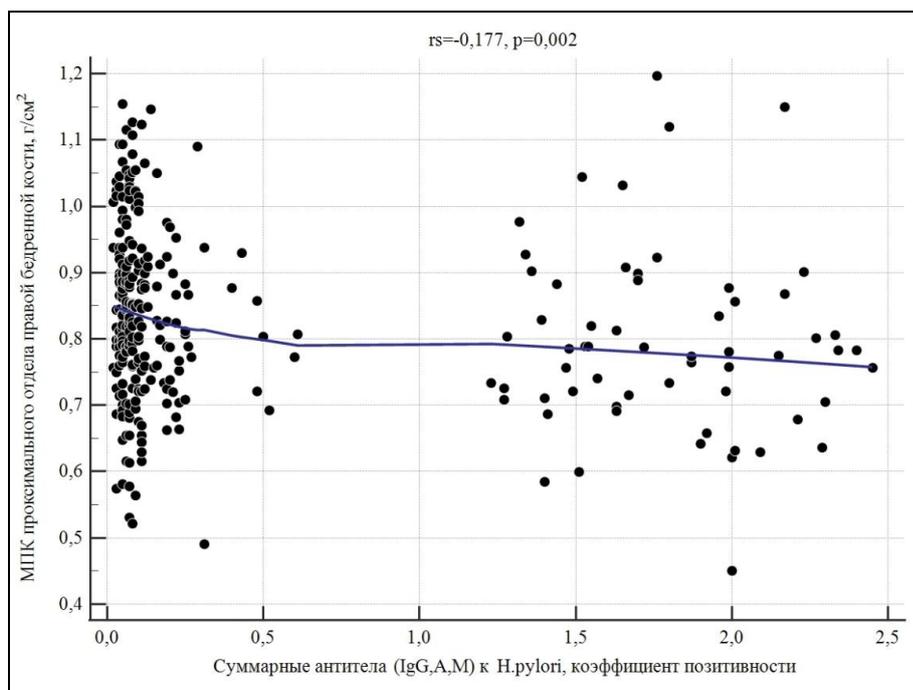


Рисунок 3.12 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, А, М) *H. pylori* и МПК всего проксимального отдела правой бедренной кости в общей группе женщин постменопаузального возраста (n=301)

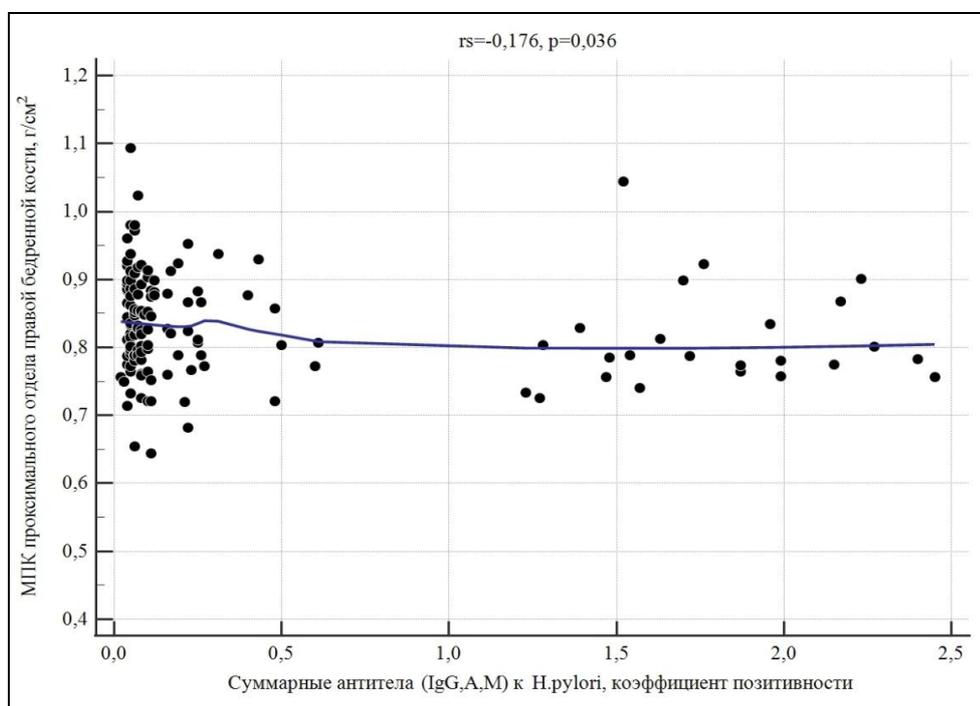


Рисунок 3.13 – Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, А, М) *H. pylori* и МПК всего проксимального отдела правой бедренной кости у женщин постменопаузального возраста с остеопенией (n=142)

участков скелета женщин ($r_s=-0,121$ – $r_s=-0,178$; $p<0,05$). Ассоциация МПК поясничного отдела позвоночника (L1-L4) с инфицированием *H. pylori* была обусловлена женщинами в постменопаузе, имеющими остеопению ($p=0,012$) и ОП ($p=0,005$). Выявленная же связь между антителами к *H. pylori* и значениями МПК шейек и проксимальных отделов правого и левого бедра у женщин была характерна только при наличии остеопении ($p<0,05$).

Полученные результаты целесообразно использовать при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий женщинам в постменопаузальный период.

ГЛАВА 4

ПОКАЗАТЕЛИ НАСЫЩЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И ЦИТОКИНОВЫЙ
СТАТУС У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ,
ИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI***4.1. Сывороточные уровни 25(ОН)D при постменопаузальном остеопорозе у
женщин с позитивным тестом на антитела к антигену CagA *H. pylori***

Витамин D играет чрезвычайно важную роль как в патогенезе ОП, так и в его профилактике и лечении. Считается, что нарушение функции желудочно-кишечной системы при поражении хеликобактером существенно снижает абсорбцию VD, поступление которого в организм имеет критически важное значение для костеобразования. Для оценки насыщенности витамином D у всех пациентов определяли содержание 25(ОН)D (кальцидиол) в образцах сыворотки крови. Кальцидиол – основной метаболит витамина D, находящегося в крови. Он синтезируется преимущественно в печени, обладает умеренной биологической активностью, переносится в комплексе с транспортным белком. Уровень кальцидиола считается достоверным индикатором статуса VD в организме. Критерии содержания 25(ОН)D в сыворотке крови определялись следующим образом: от 0 до <20,0 нг/мл – дефицит; 20,0 – <30,0 нг/мл – недостаточность; 30,0 нг/мл и более – норма (адекватный уровень).

По результатам исследования было установлено, что в общей группе женщин постменопаузального возраста уровни 25(ОН)D менее 20 нг/мл имели 122 (48,8%) женщин, недостаточность – 99 (39,6%), а концентрации, превышающие более 30 нг/мл – всего 29 лиц (11,6%). Необходимо отметить, что выявленная в общей группе структура результатов 25(ОН)D была характерна также и для 3-х выделенных подгрупп – для женщин с нормальной МПК, для лиц с остеопенией и ОП.

В группе пациентов с остеопенией дефицит витамина D регистрировался в 44 (45,4%) случаях, недостаточность – в 42 (43,3%) случаях, а адекватный уровень витамина – в 11 (11,3%) случаях.

Среди больных с ПМО нормальное содержание кальцидиола в сыворотке крови имело только 14,3% женщин (n=11), а дефицит и недостаточность его – соответственно 54,5% (n=42) и 31,2% (n=24) женщин.

Адекватные значения сывороточных уровней 25(OH)D в группе женщин с нормальным состоянием костной ткани постменопаузального возраста отмечались у 7 (9,2%) лиц, недостаточность и дефицит витамина – у 33 (43,4%) и 36 (47,4%) соответственно.

Оценка концентраций VD в общей группе обследованных женщин показала, что медиана и межквартильный размах показателя 25(OH)D у обследованных женщин составили 20,25 [13,7; 26,6] нг/мл. На рисунке 4.1 продемонстрированы сывороточные концентрации кальцидиола у женщин, находящихся в постменопаузе с различным уровнем минеральной плотности кости.

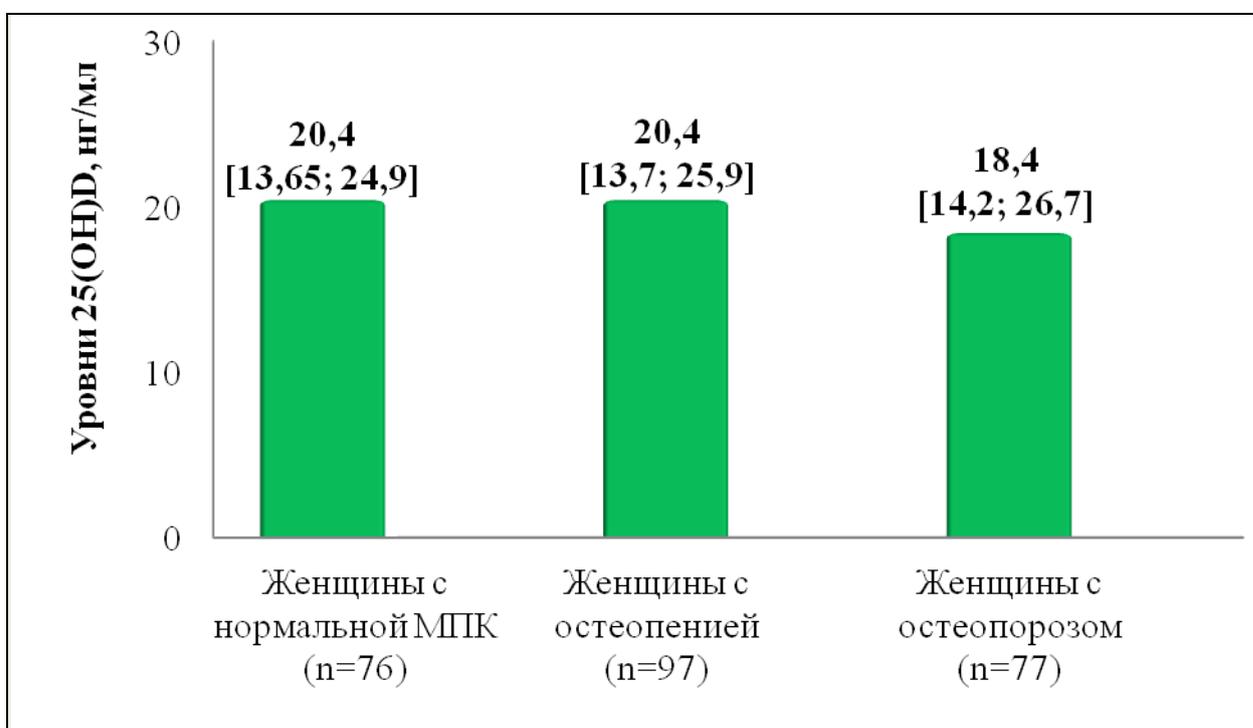


Рисунок 4.1 – Сывороточные значения 25-гидроксивитамина D у женщин постменопаузального возраста (n=250)

Следует отметить, что при множественном сравнении трех групп (с нормальной МПК, остеопенией и ОП) различия в показателях сывороточной концентрации 25(OH)D обнаружены не были (20,4 [13,65; 24,9] нг/мл, 20,4 [13,7; 25,9] нг/мл и 18,4 [14,2; 26,7] нг/мл соответственно; $p=0,834$).

Следующим этапом нашего исследования было проведение статистического анализа уровней кальцидиола в крови у женщин, находящихся в постменопаузе и инфицированных *H. pylori*. Анализ проводился как в общей группе обследованных женщин, так и по отдельности в трех подгруппах, распределенных в соответствии с разными показателями остеоденситометрии: больных с остеопенией, пациентов с ОП и лиц с нормальной МПК (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], нг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=250)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=76)	женщины с остеопенией (n=97)	женщины с остеопорозом (n=77)
Позитивный тест	18,4 [13,7; 25,5] (n=80)	20,7 [14,9; 26,1] (n=24)	19,9 [14,2; 25,1] (n=30)	17,3 [11,4; 20,5] (n=26)
Негативный тест	20,5 [14,2; 25,6] (n=170)	20,3 [11,8; 24,6] (n=52)	21,2 [13,6; 26,1] (n=67)	20,3 [15,2; 28,2] (n=51)
P	0,566	0,309	0,928	0,045

Результаты математической обработки полученных данных показали, что в общей группе женщин постменопаузального возраста уровень 25-гидроксивитамина D не зависел от инфицированности хеликобактером ($p=0,566$).

Аналогично результатам, полученным в общей группе обследованных лиц, не было установлено ассоциации между наличием позитивного теста на антитела к *H. pylori* и концентрацией 25(OH)D также и в двух подгруппах женщин – с нормальными показателями остеоденситометрии ($p=0,309$) и с остеопенией ($p=0,928$).

В третьей же анализируемой подгруппе женщин, больных ОП, наличие положительного теста на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* сочеталось с пониженным содержанием в сыворотке крови 25(OH)D ($p=0,045$). Среди больных остеопорозом наличие хеликобактериоза обуславливало снижение уровней VD в сыворотке крови на 14,8%.

В третьей же анализируемой подгруппе женщин, больных ОП, наличие положительного теста на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* сочеталось с пониженным содержанием в сыворотке крови 25(OH)D ($p=0,045$). Среди больных остеопорозом наличие хеликобактериоза обуславливало снижение уровней VD в сыворотке крови на 14,8%.

Таким образом, сывороточный уровень 25(OH)D у женщин, находящихся в постменопаузе, составил 20,25 [13,7; 26,6] нг/мг. Причем уровень насыщения организма VD не был связан с состоянием костной ткани и значительно не различался среди женщин из трех выделенных подгрупп – у пациентов с остеопенией, с ОП и у женщин с нормальными показателями остеоденситометрии ($p>0,05$). Кроме того, в общей группе женщин, также как и в подгруппах лиц с нормальной МПК и с остеопенией, не было выявлено зависимости концентраций 25(OH)D и от инфицированности *H. pylori* ($p>0,05$). Исключение составила только лишь подгруппа лиц, имеющих ОП. В этой подгруппе женщины с положительным тестом на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* характеризовались снижением уровня в сыворотке крови 25(OH)D на 14,8% ($p=0,045$).

4.2. Сывороточные уровни про- и противовоспалительных цитокинов при постменопаузальном остеопорозе у женщин с позитивным тестом на антитела к антигену CagA *H. pylori*

Цитокины играют основную роль не только в регуляции острого и хронического воспаления, но и в ремоделировании костной ткани. Предполагается, что в основе развития воспалительного процесса при инфекции *H. pylori* и развитии остеопороза есть общие механизмы, связанные с изменениями продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Причем наиболее высокий уровень интерлейкинов определяется при инфицировании CagA-позитивными штаммами *H. pylori*.

Поэтому нами был проведен анализ цитокинового статуса у женщин в постменопаузе с учетом наличия или отсутствия у них хеликобактериоза. Анализ цитокинов проводился как в общей группе женщин в постменопаузе (n=176), так и в подгруппах пациентов с разными показателями минеральной плотности костей – у женщины с нормальной МПК (n=37), с остеопенией (n=82) и ОП (n=57).

Иммунный статус оценивали посредством определения в сыворотке крови обследуемых лиц концентраций про- и противовоспалительных цитокинов – IL-1 β , -6, -8, -17, IFN- γ , TNF- α и IL-4, -10 соответственно. Помимо вышеуказанных показателей, в сыворотке крови также определялись и суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA хеликобактера. Инфекция подтверждалась наличием антигена хеликобактера в кале.

Исследование сывороточного уровня провоспалительного интерлейкина-1 β показало, что среди обследованных женщин общей группы медиана и межквартильный размах показателя составили 2,2 [1,7; 3,05] пг/мг. На рисунке 4.2 продемонстрированы сывороточные концентрации вышеуказанного цитокина у женщин в постменопаузе с различными показателями костной денситометрии. Множественное сравнение уровней цитокина в трех исследуемых группах выявило связь между уровнями IL-1 β и состоянием костной ткани (p<0,001). Так,

уровни цитокина у женщин с остеопенией (2,2 [1,7; 3,1] пг/мл) существенно превышали ($p < 0,05$) аналогичный показатель, установленный в контрольной группе (1,7 [0,6; 2,2] пг/мл). Была повышена продукция IL-1 β и в группе женщин с ПМО (2,8 [2,0; 3,2] пг/мл против 1,7 [0,6; 2,2] пг/мл в контроле; $p < 0,01$).

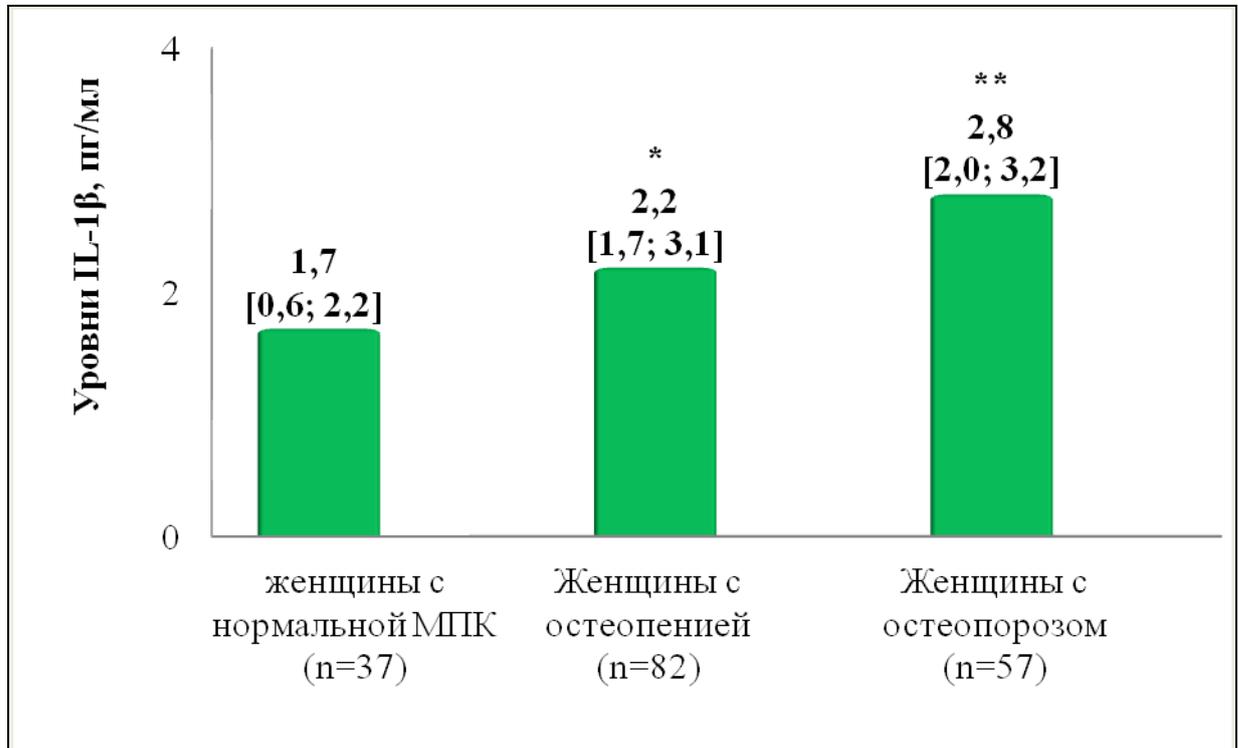


Рисунок 4.2 – Концентрации IL-1 β в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с различным состоянием костной ткани

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с женщинами с нормальными показателями МПК

На следующем этапе нашего исследования мы проанализировали уровни IL-1 β в сыворотке крови у женщин в постменопаузе, имеющих позитивный тест на антитела к *H. pylori*. Анализ проводился как для всех обследованных женщин в целом, так и по отдельности в трех подгруппах: больных с остеопенией, пациентов с ОП и лиц с нормальной МПК. Результаты определения сывороточных значений вышеуказанного интерлейкина представлены в таблице 4.2. Было установлено, что значения IL-1 β в общей группе обследованных женщин в сыворотке крови не зависели от инфицирования вышеуказанным возбудителем ($p = 0,734$).

Таблица 4.2 – Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови (Ме [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	2,2 [1,7; 2,9] (n=69)	1,8 [0,6; 2,2] (n=17)	2,2 [1,5; 2,8] (n=27)	2,9 [2,2; 3,2] (n=25)
Негативный тест	2,2 [1,7; 3,1] (n=107)	1,7 [0,8; 2,25] (n=20)	2,2 [1,7; 3,2] (n=55)	2,75 [1,75; 3,15] (n=32)
P	0,734	0,963	0,364	0,459

Аналогично результатам, полученным в общей группе обследованных лиц, ассоциации между наличием позитивного теста на антитела к *H. pylori* и сывороточной концентрации интерлейкина-1 β обнаружено не было и в трех подгруппах женщин – с нормальными показателями остеоденситометрии (p=0,963), с остеопенией (p=0,364) и ОП (p=0,459).

Анализ содержания интерлейкина-4 в сыворотке крови показал, что в общей группе женщин постменопаузального возраста медиана и межквартильный размах значений вышеуказанного цитокина составили 1,9 [1,05; 2,8] пг/мл. Следует отметить, что при множественном сравнении трех групп (с нормальной МПК, остеопенией и ОП) различия в показателях сывороточной концентрации интерлейкина обнаружены не были (2,2 [1,1; 3,8] пг/мл, 2,1 [1,3; 2,7] пг/мл и 1,6 [0,8; 2,5] пг/мл соответственно; p=0,066).

Учитывая близкую к статистической значимости тенденцию к различиям между значениями цитокина у представителей трех выделенных групп лиц ($p=0,066$), была проведена дополнительная статистическая обработка полученных результатов. Для этого сравнительный анализ сывороточных уровней IL-4 был осуществлен между 2-мя группами: объединенной группой женщин с нормальным состоянием костной ткани и пациентов с остеопенией ($n=119$) и группой женщин с ОП ($n=57$). При этом у женщин с остеопорозом уровень сывороточного IL-4 показал тенденцию к снижению, близкую к статистически значимой (1,6 [0,8; 2,5] пг/мл против 2,2 [1,1; 2,9] пг/мл; $p=0,050$).

Среди обследованных женщин были проанализированы так же и возможные ассоциации между состоянием костной ткани и сывороточными концентрациями IL-4 в зависимости от инфицированности пациентов *H. pylori*. Полученные результаты представлены в таблице 4.3. В ходе статистического анализа было установлено, что среди обследованных женщин из общей группы значения вышеуказанного цитокина в сыворотке крови не зависели от инфицирования *H. pylori* ($p=0,223$).

Не было выявлено ассоциации между инфицированностью *H. pylori* и содержанием IL-4 в сыворотке крови женщин в постменопаузе с различными показаниями костной денситометрии – среди лиц с нормальным уровнем МПК, с остеопенией и ОП ($p=0,572$; $p=0,660$ и $p=0,504$ соответственно).

При оценке значений сывороточного интерферона-гамма было установлено, что у обследованных женщин общей группы медиана и межквартильный размах показателя составили 9,3 [3,6; 11,8] пг/мг. При этом следует отметить, что показатели сывороточной концентрации IFN- γ не зависели от состояния костной ткани и существенно не отличались в трех выделенных группах лиц – у пациентов с остеопенией, с ОП и у женщин с нормальной МПК (8,8 [5,4; 12,0] пг/мг, 9,6 [7,6; 11,5] пг/мг и 9,5 [1,6; 11,8] пг/мг соответственно; $p=0,613$).

Таблица 4.3 – Концентрация IL-4 в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	1,9 [1,3; 2,9] (n=69)	2,8 [1,5; 3,7] (n=17)	2,2 [1,3; 2,7] (n=27)	1,6 [0,8; 2,8] (n=25)
Негативный тест	1,8 [0,9; 2,7] (n=107)	2,0 [0,9; 4,05] (n=20)	2,0 [1,0; 2,8] (n=55)	1,65 [0,8; 2,3] (n=32)
P	0,223	0,572	0,660	0,504

В таблице 4.4 представлены результаты концентраций IFN- γ в сыворотке крови у женщин в период постменопаузы, инфицированных *H. pylori* в виде медианы показателя и интерквартильного размаха. В ходе статистического анализа было установлено, что у женщин из общей группы, серопозитивных на хеликобактерную инфекцию, уровень вышеуказанного цитокина в сыворотке крови имел тенденцию к снижению, близкую к статистически значимой ($p=0,063$). Однако ассоциаций между наличием позитивного теста на антитела к *H. pylori* и сывороточной концентрации IFN- γ обнаружено не было в трех подгруппах женщин – с нормальными показателями остеоденситометрии ($p=0,337$), с остеопенией ($p=0,418$) и ОП ($p=0,228$).

Таблица 4.4 – Концентрация IFN- γ в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	8,3 [2,4; 11,2] (n=69)	1,9 [1,1; 11,2] (n=17)	8,3 [4,3; 11,6] (n=27)	8,6 [3,6; 10,5] (n=25)
Негативный тест	10,0 [5,4; 12,1] (n=107)	10,6 [1,8; 11,85] (n=20)	10,0 [5,4; 12,1] (n=55)	9,85 [8,3; 12,7] (n=32)
P	0,063	0,337	0,418	0,228

На следующем этапе статистического анализа данных были изучены значения противовоспалительного цитокина – интерлейкина 10. Оценка значений IL-10 была проведена среди женщин, находящихся в постменопаузе, в зависимости от результатов остеоденситометрии. Статистический анализ показал, что у обследованных женщин общей группы медиана и межквартильный размах показателя составили 3,0 [1,6; 4,35] пг/мл. На рисунке 4.3 представлены результаты количественного определения сывороточного IL-10 в иммуноферментном анализе среди женщин с нормальной МПК и пациентов с остеопенией и ОП.

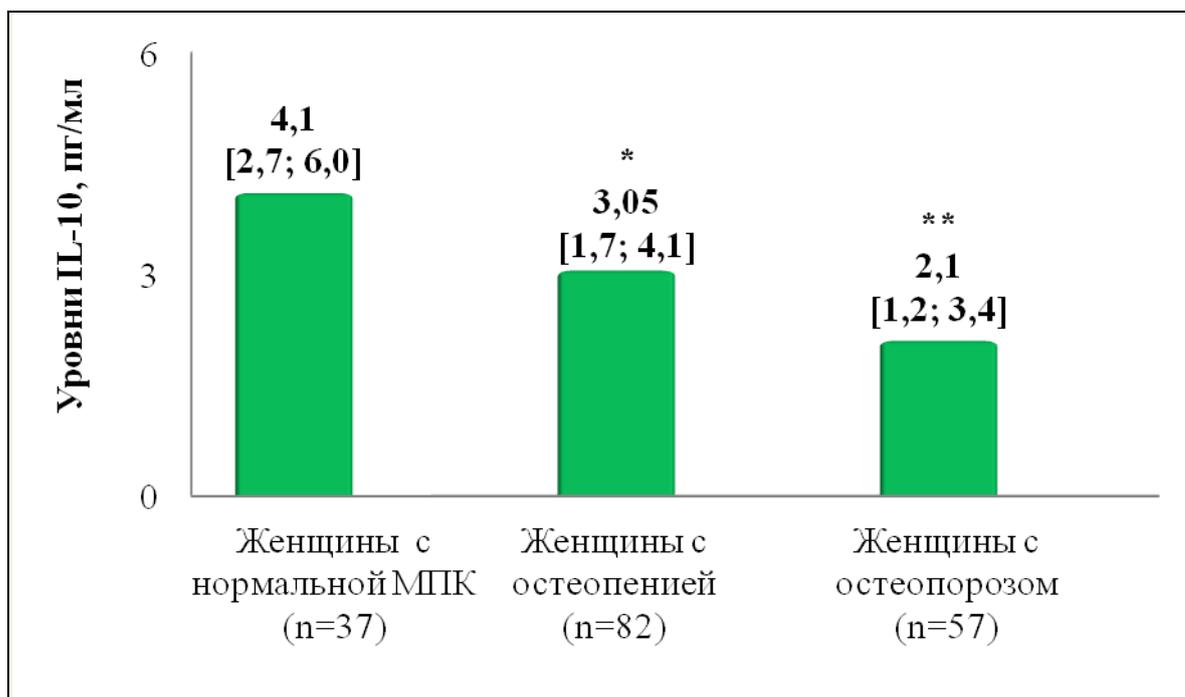


Рисунок 4.3 – Концентрации IL-10 в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с различным состоянием костной ткани

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в сравнении с женщинами с нормальными показателями МПК

Исследование сывороточных концентраций IL-10 выявило ассоциации его значений с состоянием костной ткани у женщин в постменопаузе. Так, медиана и межквартильный размах концентраций вышеуказанного цитокина в контрольной группе составили 4,1 [2,7; 6,0] пг/мл, у женщин с остеопенией – 3,05 [1,7; 4,1] пг/мл, а у больных с ОП – 2,1 [1,2; 3,4] пг/мл ($p < 0,001$). Достоверно снижены были показатели IL-10 и у пациентов с остеопенией ($p < 0,05$), и у больных ОП ($p < 0,01$).

Среди обследуемых женщин, находящихся в постменопаузе, включая общую группу, а также три выделенные подгруппы (с нормальной МПК, остеопенией и ОП), был проведен статистический анализ ассоциаций сывороточных уровней IL-10 с инфицированием *H. pylori*. Как следует из данных статистического анализа, приведенных в таблице 4.5, значения IL-10 в общей группе обследованных женщин в сыворотке крови не зависели от инфицирования *H. pylori* ($p = 0,948$).

Таблица 4.5 – Концентрация IL-10 в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	2,7 [1,8; 4,1] (n=69)	3,8 [2,1; 5,8] (n=17)	3,1 [2,1; 4,5] (n=27)	2,05 [1,5; 3,45] (n=25)
Негативный тест	3,0 [1,5; 4,6] (n=107)	4,4 [3,4; 6,1] (n=20)	3,0 [1,4; 4,1] (n=55)	2,3 [1,2; 3,1] (n=32)
P	0,948	0,474	0,298	0,612

Связи между наличием позитивного теста на антитела к *H. pylori* и концентрацией IL-10 не было обнаружено и в группах обследованных пациентов с остеопенией, ОП и нормальным состоянием костной ткани ($p=0,298$; $p=0,612$ и $p=0,474$ соответственно).

При исследовании и оценке провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа было установлено, что у обследованных женщин из общей группы медиана и межквартильный размах показателя составили 0 [0; 0] пг/мл. Было показано, что его значения ассоциируются с состоянием костной ткани у женщин в постменопаузе. Так, уровни цитокина в контрольной группе составили 0 [0; 0] пг/мл, у женщин с остеопенией – 0 [0; 0] пг/мл, а у больных с ОП – 0 [0; 3,7] пг/мл ($p=0,008$). Приведенное статистически значимое отличие было

обусловлено пациентами с остеопорозом, у которых концентрации TNF- α существенно превышали показатели контрольной группой ($p < 0,01$).

В таблице 4.6 представлены результаты сывороточных уровней TNF- α в зависимости от полученных лабораторных данных при тестировании женщин постменопаузального возраста на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Статистический анализ выполнялся как среди женщин общей группы, так и в подгруппах пациентов с разными показателями МПК. Как следует из таблицы, в общей группе обследованных женщин значения вышеуказанного цитокина в сыворотке крови не зависели от инфицирования *H. pylori* ($p = 0,510$).

Таблица 4.6 – Концентрация TNF- α в сыворотке крови (Ме [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	0 [0; 0] (n=69)	0 [0; 0] (n=17)	0 [0; 0] (n=27)	0 [0; 4] (n=25)
Негативный тест	0 [0; 0] (n=107)	0 [0; 0,35] (n=20)	0 [0; 0] (n=55)	0 [0; 3,2] (n=32)
P	0,510	0,316	0,336	0,895

Результаты математической обработки данных показали, что в группах обследованных женщин с нормальными показателями костной денситометрии, пациентов с остеопенией и ОП сывороточные концентрации TNF- α также не

имели ассоциаций с инфицированностью хеликобактером ($p=0,316$, $p=0,336$ и $p=0,895$ соответственно).

В дальнейшем были проанализированы результаты определения в сыворотке крови провоспалительного интерлейкина-8 у женщин в постменопаузе с учетом состояния их костной ткани. В ходе статистического анализа было установлено, что медианное значение и интерквартильный размах показателей ИЛ-8 у женщин постменопаузального возраста в общей группе составили 8,2 [4,3; 14,45] пг/мл.

Не было обнаружено статистически достоверных различий показателей цитокина при множественном сравнении трех подгрупп женщин в постменопаузе – с нормальным состоянием костной ткани, с остеопенией и ОП (соответственно 5,7 [2,2; 17,3] пг/мл, 7,85 [4,2; 12,7] пг/мл и 10,0 [5,5; 14,8] пг/мл; $p=0,068$).

Среди обследованных женщин были проанализированы также и возможные ассоциации между состоянием костной ткани и сывороточными концентрациями ИЛ-8 в зависимости от инфицированности пациентов *H. pylori*. Полученные результаты представлены в таблице 4.7. В ходе статистического анализа было установлено, что у обследованных женщин общей группы значения вышеуказанного цитокина в сыворотке крови не зависели от инфицирования *H. pylori* ($p=0,237$).

Необходимо отметить, что ассоциации между концентрациями ИЛ-8 в сыворотке крови и инфицированностью *H. pylori* не было установлено также и среди женщин с нормальным состоянием костной ткани ($p=0,690$) и пациентов с остеопенией ($p=0,601$). При этом следует подчеркнуть, что в группе больных с ОП наблюдалась тенденция к уменьшению уровней интерлейкина-8 при инфицировании вышеуказанным возбудителем, близкая к статистически значимому уровню ($p=0,066$).

Среди обследованных женщин были проанализированы так же и сывороточные концентрации следующего провоспалительного цитокина – интерлейкина-17А. Расчет медианы и межквартильного размаха показателя

сывороточного IL-17A показал, что у обследованных женщин из общей группы они составили 1,9 [0,5; 3,9] пг/мл.

Таблица 4.7 – Концентрация IL-8 в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	6,2 [3,8; 14,0] (n=69)	5,1 [2,2; 15,2] (n=17)	4,9 [3,8; 17,6] (n=27)	8,6 [5,4; 11,2] (n=25)
Негативный тест	8,9 [4,7; 14,7] (n=107)	6,25 [2,65; 17,95] (n=20)	8,2 [4,8; 12,7] (n=55)	13,6 [7,05; 21,4] (n=32)
P	0,237	0,690	0,601	0,066

На рисунке 4.4 представлены содержание уровней вышеуказанного цитокина в сыворотке крови у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде в зависимости от данных остеоденситометрии. Было установлено, что значения в сыворотке крови IL-17A ассоциируются с состоянием костной ткани у женщин в постменопаузе ($p < 0,001$). Так, уровни цитокина в контрольной группе составили 1,4 [0; 3,0] пг/мл, у женщин с остеопенией – 1,55 [0,5; 2,9] пг/мл, а у больных с ОП – 3,0 [1,2; 6,2] пг/мл ($p < 0,001$). Причем, группа больных с ОП по значениям IL-17A отличалась и от лиц с нормальной МПК ($p < 0,01$), и от пациентов, имеющих остеопению ($p < 0,01$).

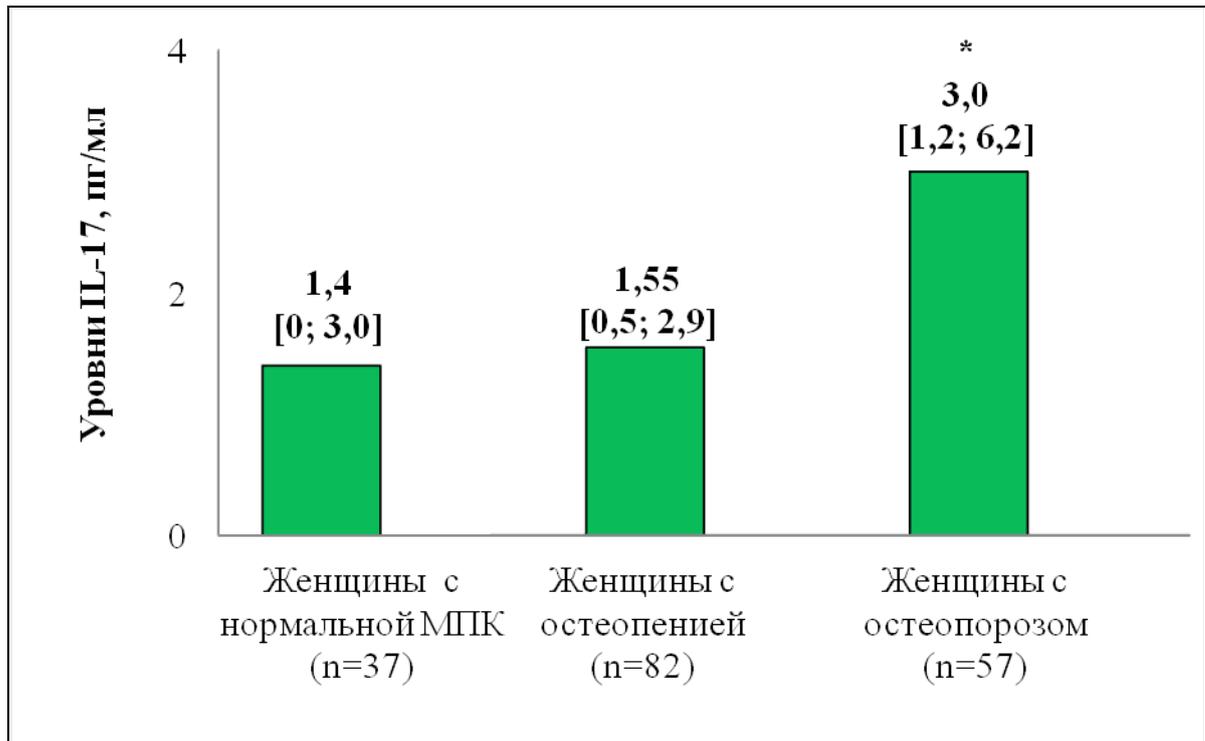


Рисунок 4.4 - Концентрации IL-17A в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с различными показателями МПК

Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с женщинами с нормальными показателями МПК и пациентами с остеопенией

В таблице 4.8 представлены результаты сывороточных уровней IL-17A в зависимости от полученных лабораторных данных при тестировании женщин постменопаузального возраста на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Анализ статистических данных проводился как среди женщин в общей группе, так и в отдельных подгруппах пациентов с разными показателями костной денситометрии. В ходе статистического анализа было установлено, что у обследованных женщин, находящихся в общей группе значения цитокина в сыворотке крови не зависели от инфицирования вышеуказанным возбудителем ($p=0,483$).

Аналогично результатам, полученным в общей группе обследованных лиц, также не было обнаружено ассоциации между наличием позитивного теста на антитела к *H. pylori* и сывороточной концентрацией IL-17A и в трех подгруппах женщин – с нормальными показателями остеоденситометрии ($p=0,722$), с остеопенией ($p=0,847$) и ОП ($p=0,231$).

Таблица 4.8 – Концентрация IL-17A в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	2,1 [0,7; 4,0] (n=69)	0,5 [0; 3,0] (n=17)	1,5 [0,8; 3,0] (n=27)	3,5 [1,7; 8,1] (n=25)
Негативный тест	1,8 [0,5; 3,7] (n=107)	1,45 [0; 3,55] (n=20)	1,7 [0,5; 2,9] (n=55)	2,9 [1,1; 5,55] (n=32)
P	0,483	0,722	0,847	0,231

Среди обследованных женщин были проанализированы так же и сывороточные уровни провоспалительного цитокина IL-6. Было установлено, что медиана и межквартильный размах значений вышеуказанного цитокина в общей группе женщин постменопаузального возраста составили 0,9 [0,0; 2,0] пг/мл. Результаты математической обработки полученных данных показали, что при множественном сравнении трех групп (с нормальной МПК, остеопенией и ОП) различия в показателях сывороточной концентрации цитокина отсутствовали (0,4 [0; 1,4] пг/мл, 0,8 [0,2; 2,0] пг/мл и 1,3 [0; 2,7] пг/мл соответственно; p=0,150).

В таблице 4.9 представлены концентрации IL-6 в зависимости от инфицированности пациентов *H. pylori*. В ходе статистического анализа было установлено, что у женщин из общей группы значения цитокина в сыворотке крови не зависели от инфицирования вышеуказанным возбудителем (p=0,069).

Таблица 4.9 – Концентрация IL-6 в сыворотке крови (Ме [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	1,1 [0,3; 2,8] (n=69)	0,4 [0; 0,9] (n=17)	1,4 [0,5; 3,4] (n=27)	1,9 [0,8; 3,2] (n=25)
Негативный тест	0,7 [0; 1,7] (n=107)	0,8 [0; 3,05] (n=20)	0,6 [0; 1,5] (n=55)	0,85 [0,0; 1,6] (n=32)
P	0,069	0,183	0,016	0,043

Возможные особенности продукции IL-6 в зависимости от инфицированности пациентов *H. pylori* были проанализированы так же и в трех подгруппах женщин: с нормальными показателями остеоденситометрии, с остеопенией и ОП. В группе обследованных женщин с нормальным состоянием костной ткани концентрации IL-6 в сыворотке крови не имели ассоциации с инфицированностью хеликобактером (p=0,183).

В группе же пациентов с остеопенией наличие позитивных результатов серологического анализа на антитела к возбудителю *H. pylori* сочеталось с повышением в 2,3 раза сывороточного показателя IL-6 по сравнению с пациентами, имеющими отрицательный ответ на суммарные антитела к хеликобактеру (p=0,016).

Аналогичная картина была характерна и для больных остеопорозом. В группе пациентов с ОП наличие позитивного серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA также сочеталось с повышенной продукцией цитокина. Значения IL-6 в сыворотке крови у них были в 2,2 раза выше, чем у женщин, имеющих ОП при отрицательном результате теста на антитела к *H. pylori* ($p=0,043$).

Таким образом, при обследовании женщин, находящихся в постменопаузе обнаружено достоверное повышение уровней IL-1 β и снижение сывороточных концентраций IL-10 как у пациентов с остеопенией ($p<0,05$), так и при остеопорозе ($p<0,01$). К тому же, у пациентов с ОП наблюдается повышенная системная продукция TNF- α и IL-17A ($p<0,01$).

Изучение взаимосвязей между хеликобактерной инфекцией и изменениями цитокинового баланса позволило выявить ассоциацию между наличием суммарных антител к антигену CagA *H. pylori* только с концентрациями IL-6. При наличии положительного теста на хеликобактериоз повышенные уровни IL-6 отмечаются в группе пациентов с остеопенией ($p=0,016$) и ОП ($p=0,043$).

4.3. Сывороточные уровни OPG и RANKL при постменопаузальном остеопорозе у женщин с позитивным тестом на антитела к антигену CagA *H. pylori*

В развитии остеопороза важную роль играют медиаторы минерально-костного обмена, такие как остеопротегерин и RANKL. В нормальных физиологических условиях костная резорбция и костеобразование находятся в равновесии, а функция цитокина OPG препятствует чрезмерной активности RANKL. Остеопротегерин действует как молекула-ловушка для RANKL, предотвращая его связь с рецептором RANK. В итоге предотвращается активация RANK в остеокластах и ингибируется резорбция кости, вследствие чего возрастают процессы ее минерализации и оссификации. Любое изменение соотношения цитокинов в системе RANK/RANKL/OPG может привести либо к повышенной резорбции кости, либо к избыточному костеобразованию.

Исходя из вышеизложенного, был проведен анализ цитокиновой системы регуляции остеокластогенеза RANK/RANKL/OPG у женщин в постменопаузе с учетом наличия или отсутствия у них хеликобактерной инфекции.

Исследование сывороточного уровня остеопротегерина показало, что у женщин общей группы медиана и межквартильный размах показателя составили 76,55 [44,75; 116,6] пг/мл. На рисунке 4.5 продемонстрированы сывороточные концентрации OPG у женщин в постменопаузе с различными показателями рентгеновской абсорбциометрии костной ткани.

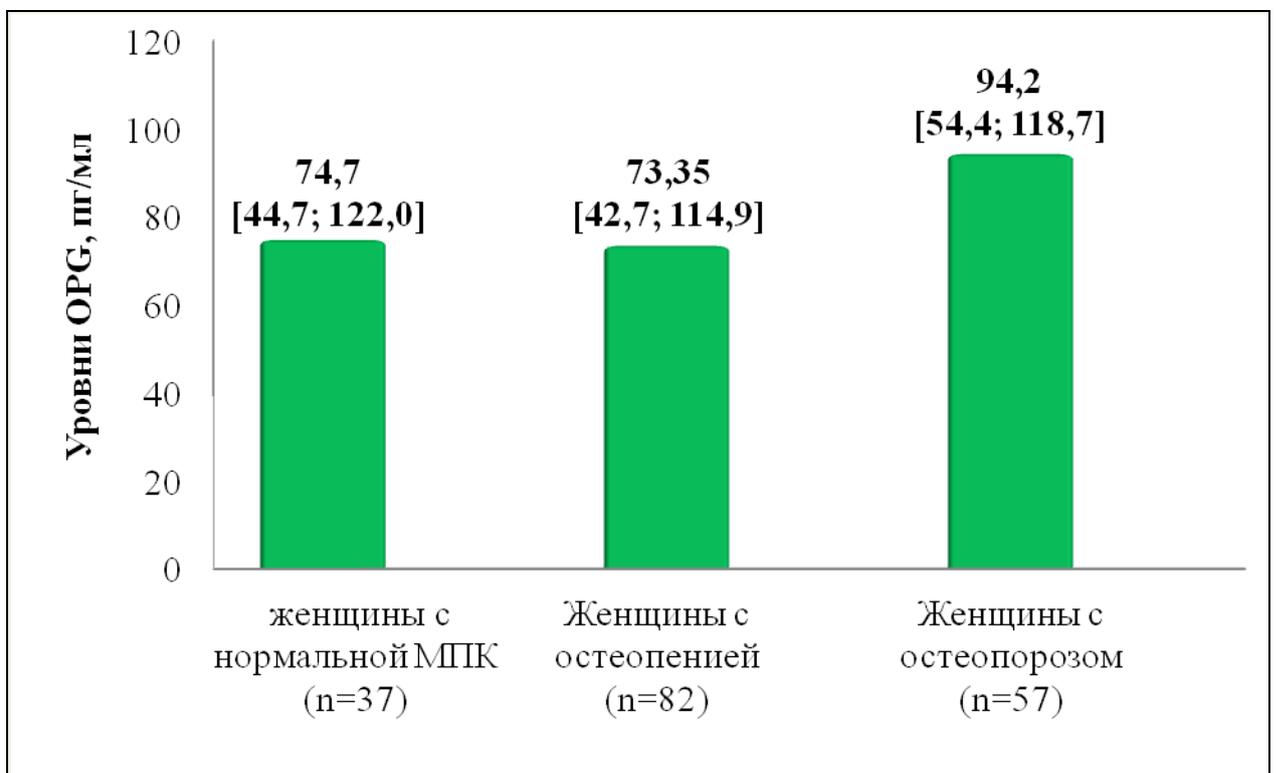


Рисунок 4.5 – Концентрации OPG в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с различными показателями МПК (n=176)

Следует отметить, что при множественном сравнении трех групп лиц (с нормальной МПК, остеопенией и ОП) различия в показателях сывороточной концентрации остеопротегерина обнаружены не были ($p=0,496$).

В таблице 4.10 представлены значения медианы и интерквартильного размаха концентраций сывороточного OPG у женщин в постменопаузальном

периоде, инфицированных *H. pylori*. В ходе статистического анализа было установлено, что в общей группе обследованных женщин значения OPG в сыворотке крови не зависели от инфицирования вышеуказанным возбудителем ($p=0,059$).

Таблица 4.10 – Концентрации OPG в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	66,3 [32,7; 114,5] (n=69)	60,9 [34,5; 109,7] (n=17)	50,3 [22,2; 114,9] (n=27)	94,2 [54,4; 118,7] (n=25)
Негативный тест	84,5 [50,6; 122,0] (n=107)	84,45 [47,4; 136,2] (n=20)	76,5 [52,7; 118,1] (n=55)	94,3 [50,1; 118,4] (n=32)
P	0,059	0,223	0,100	0,601

Аналогично результатам, полученным в общей группе обследованных лиц, ассоциации между наличием позитивного теста на антитела к *H. pylori* и сывороточной концентрацией остеопротегерина обнаружено не было и в трех подгруппах женщин – с нормальными показателями остеоденситометрии ($p=0,223$), с остеопенией ($p=0,100$) и ОП ($p=0,601$).

У обследованных женщин были проанализированы так же и сывороточные концентрации второго показателя системы регуляции остеокластогенеза – RANK-лиганда.

В результате статистического анализа уровней цитокина RANKL было установлено, что в общей группе женщин постменопаузального возраста медиана и межквартильный размах значений вышеуказанного цитокина составили 2,8 [1,75; 4,0] пг/мл.

На рисунке 4.6 представлены результаты определения уровней сывороточного RANK-лиганда в ИФА среди женщин с нормальной МПК и пациентов с остеопенией и ОП.

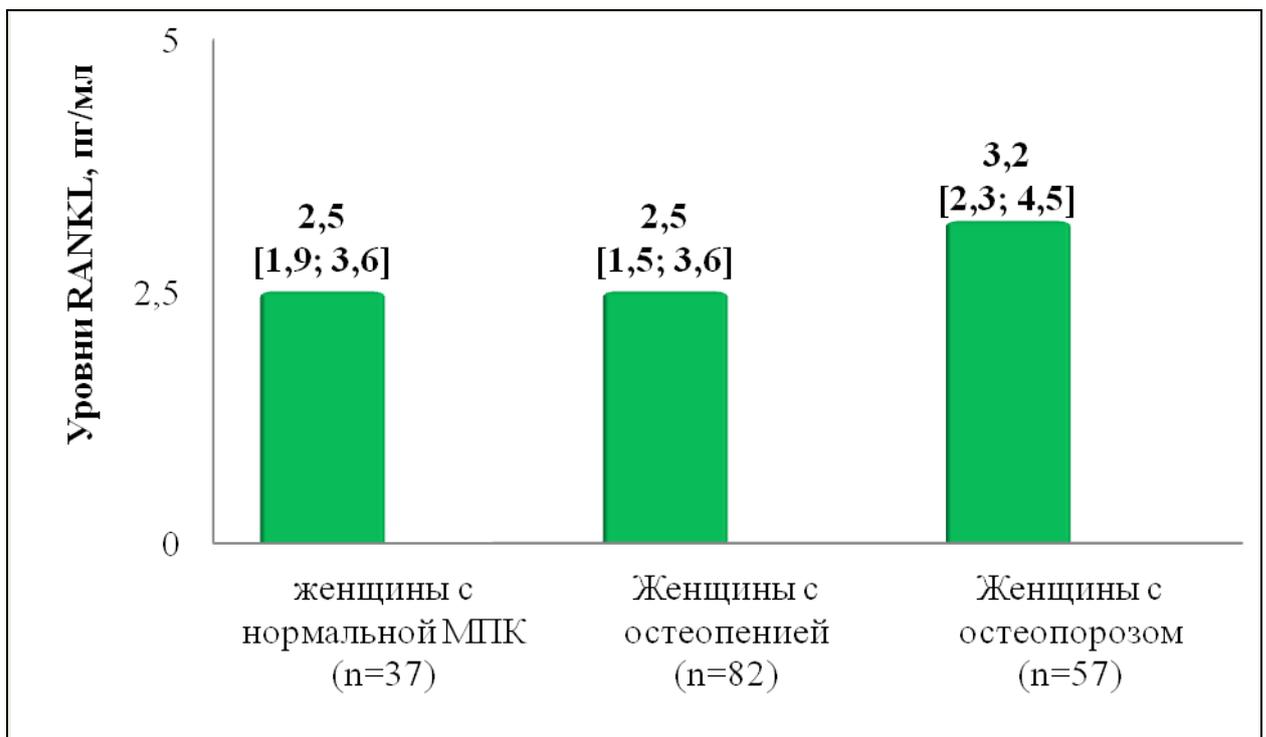


Рисунок 4.6 – Концентрации RANKL в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с различным состоянием МПК (n=176)

При проведении статистического анализа было установлено, что при множественном сравнении указанных подгрупп различий в показателях сывороточной концентрации вышеуказанного цитокина установлено не было ($p=0,063$).

Учитывая близкую к статистической значимости тенденцию к различиям между значениями RANK-лиганда у представителей трех выделенных групп лиц, была проведена дополнительная статистическая обработка полученных результатов. Для этого сравнительный анализ сывороточных уровней RANKL

был осуществлен между 2-мя группами (Рисунок 4.7): объединенной группой женщин с нормальной МПК и пациентов с остеопенией (n=119) и группой женщин с ОП (n=57).

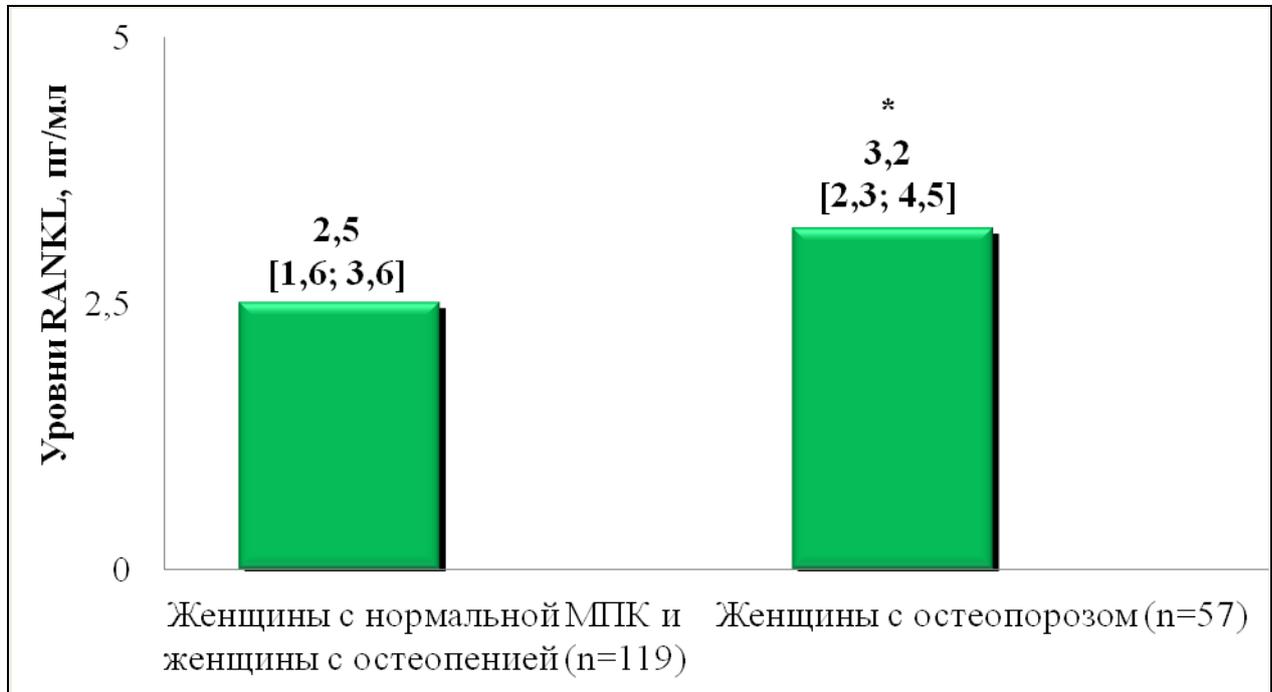


Рисунок 4.7 – Концентрации RANKL в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с остеопорозом

Примечание: * $p=0,019$ при сравнении с объединенной группой женщин с нормальной МПК и женщин с остеопенией

Исследование концентраций сывороточного RANK-лиганда у женщин объединенной группы показало, что медиана и межквартильный размах показателя составили 2,5 [1,6; 3,6] пг/мл. У больных с ОП значения RANKL существенно отличались от аналогичных значений в объединенной группе лиц с нормальной МПК и пациентов с остеопенией. Так, при остеопорозе уровень RANKL в сыворотке крови у женщин, находящихся в постменопаузе, был на 28% выше, чем в группе сравнения (3,2 [2,3; 4,5] пг/мл против 2,5 [1,6; 3,6] пг/мл; $p=0,019$).

В таблице 4.11 представлены результаты сывороточных уровней RANK-лиганда в зависимости от полученных лабораторных данных при тестировании женщин постменопаузального возраста на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к

антигену CagA *H. pylori*. Статистический анализ проводился как среди обследованных женщин общей группы, так и в подгруппах пациентов, распределенных в зависимости от показателей МПК.

Таблица 4.11 – Концентрация RANK-лиганда в сыворотке крови (Me [Q25; Q75], пг/мл) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	3,1 [2,1; 4,4] (n=69)	2,3 [1,0; 3,6] (n=17)	3,1 [1,8; 4,2] (n=27)	4,0 [2,7; 5,8] (n=25)
Негативный тест	2,7 [1,5; 3,5] (n=107)	2,6 [2,15; 3,5] (n=20)	2,5 [1,4; 3,3] (n=55)	2,85 [1,5; 4,2] (n=32)
P	0,029	0,428	0,063	0,037

Результаты математической обработки данных показали, что среди обследованных женщин, входящих в общую группу, отмечается повышение сывороточных уровней RANKL у пациентов, инфицированных *H. pylori*. При этом показатели вышеуказанного цитокина у больных с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA возбудителя были на 14,8% выше, чем у женщин с отрицательным результатом ($p=0,029$).

Следует отметить, что выявленная в общей группе женщин связь показателей RANKL с результатами тестирования на *H. pylori* была обусловлена больными с остеопоротическими нарушениями. Именно в группе пациентов с

остеопорозом наличие позитивного серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA сочеталось с повышенной продукцией цитокина. Значения сывороточного RANK-лиганда у пациентов с хеликобактериозом были на 40,4% выше, чем у женщин, имеющих также остеопороз, но серонегативных на *H. pylori* ($p=0,037$). В группах женщин с нормальными значениями МПК и пациентов с остеопенией уровень RANKL в сыворотке крови не показал ассоциаций с наличием инфекции *H. pylori* ($p=0,428$ и $p=0,063$ соответственно).

На следующем этапе статистической обработки полученных данных были проанализированы показатели индекса OPG/RANKL у женщин в период постменопаузы в зависимости от результатов остеоденситометрии (Рисунок 4.8). Расчёт индекса OPG/RANKL показал, что среди обследованных женщин общей группы медиана и межквартильный размах составили 24,35 [13,9; 51,9]. Было установлено, что отношение сывороточных показателей OPG к уровням RANKL не зависело от состояния костной ткани и не имело существенных различий у пациентов с остеопенией, с ОП и у женщин с нормальной МПК – значения составили 25,05 [12,3; 58,0], 22,1 [15,6; 34,0] и 28,0 [16,6; 65,0], соответственно ($p=0,600$).

Аналогичные результаты были получены и при дополнительном сравнительном анализе показателей индекса OPG/RANKL между двумя группами: объединённой группой женщин с нормальной МПК и пациенток с остеопенией, а также группой женщин с ОП. Статистическая обработка полученных результатов также показала отсутствие различий по изучаемому признаку ($p=446$). В объединённой группе, включившей женщин с нормальным состоянием костной ткани или с остеопенией, уровень индекса OPG/RANKL составил 26,8 [13,4; 58,9]. В то же время в группе больных, страдающих ОП, этот показатель был равен 22,1 [15,6; 34,0].

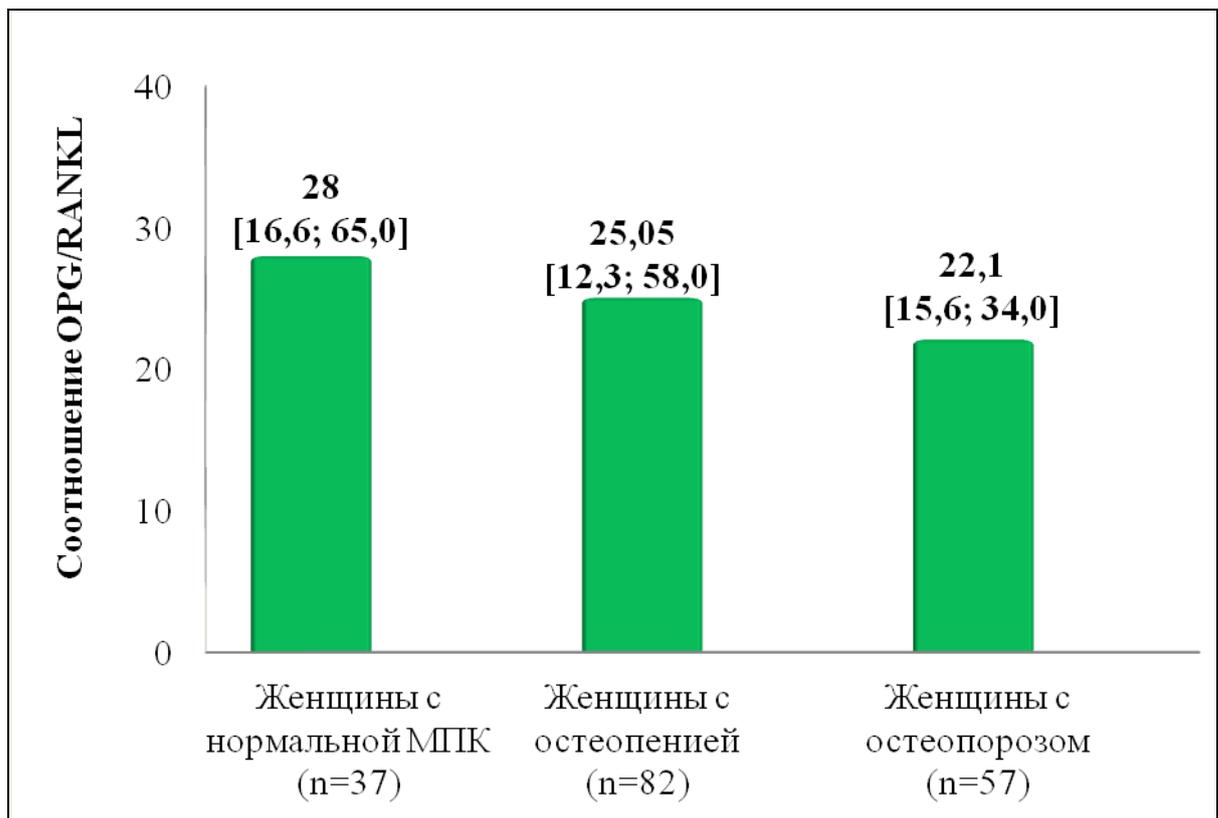


Рисунок 4.8 – Показатели соотношения OPG/RANKL у женщин в постменопаузе с различным состоянием МПК (n=176)

Среди обследованных женщин были проанализированы также и возможные ассоциации между состоянием костной ткани и соотношением OPG/RANKL в зависимости от инфицированности пациентов *H. pylori*. Полученные результаты представлены в таблице 4.12.

В общей группе женщин постменопаузального возраста установлено уменьшение на 25,1% значений индекса OPG/RANKL среди лиц, имеющих позитивные серологические тесты на наличие суммарных антител к антигену CagA возбудителя хеликобактериоза, по сравнению с женщинами, которые получили отрицательный результат при обследовании на антитела к возбудителю инфекции ($p=0,020$).

Оценка расчетного индекса двух вышеуказанных цитокинов в зависимости от инфицированности хеликобактером в подгруппах лиц, распределенных в соответствии с различными показателями МПК, показал неоднозначные результаты.

Таблица 4.12 – Показатели индекса OPG/RANKL (Me [Q25; Q75]) у женщин постменопаузального возраста с различной МПК, инфицированных *H. pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=176)	В том числе:		
		женщины с нормальной МПК (n=37)	женщины с остеопенией (n=82)	женщины с остеопорозом (n=57)
Позитивный тест	20,9 [12,2; 34,0] (n=69)	30,5 [13,5; 64,5] (n=17)	18,2 [10,7; 34,6] (n=27)	21,0 [13,6; 28,4] (n=25)
Негативный тест	27,9 [15,4; 59,1] (n=107)	27,4 [17,6; 68,2] (n=20)	36,4 [14,9; 59,1] (n=55)	26,05 [16,45; 47,85] (n=32)
P	0,020	0,951	0,045	0,090

Так, в группе обследованных женщин с остеопенией инфицирование *H. pylori* сочеталось с уменьшением показателей OPG/RANKL. При остеопении и хеликобактериозе значения индекса OPG/RANKL были на 50% ниже, чем у пациентов с остеопенией при отрицательном серологическом тесте на инфекцию (p=0,045).

В отличие от пациентов с остеопенией в других анализируемых группах лиц (группа женщин с нормальным состоянием костной ткани и группа больных с ОП) между показателями OPG/RANKL и наличием антител к *H. pylori* ассоциаций установлено не было (p=0,951 и p=0,090 соответственно).

Таким образом, сывороточные уровни цитокинов OPG, RANK-лиганда, а также их соотношение у женщин в постменопаузальном возрасте составили 76,55 [44,75; 116,6] пг/мл, 2,8 [1,75; 4,0] пг/мл и 24,35 [13,9; 51,9] соответственно.

У женщин, страдающих ОП, уровень RANKL в сыворотке крови превышает аналогичный показатель на 28% по сравнению с объединенной группой женщин, включающей как лиц с нормальной МПК, так и пациентов с остеопенией (3,2 [2,3; 4,5] пг/мл против 2,5 [1,6; 3,6] пг/мл; $p=0,019$).

Исследование ассоциаций уровней изученных цитокинов с инфицированием *H. pylori* показало, что в общей группе женщин наличие позитивного теста на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* сочетается с увеличением продукции RANKL ($p=0,029$) и снижением индекса OPG/RANKL ($p=0,020$). Выявленная ассоциация показателей RANKL с хеликобактериозом была обусловлена больными с ОП ($p=0,037$), а значений индекса OPG/RANKL – пациентами с остеопенией ($p=0,045$).

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ
ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ,
ИНФИЦИРОВАННЫХ *H. PYLORI*

В соответствии с клиническими рекомендациями, первоочередными средствами для лечения ПМО являются БФ. Эти препараты подавляют активность остеокластов, что приводит к снижению костной резорбции. Среди них особой востребованностью пользуется ибандронат, представляющий собой аминоксодержащий БФ третьего поколения. Влияние хеликобактериоза на эффективность антиостеопоротической терапии ПМО препаратом ибандроновой кислоты к настоящему времени изучена не была. Поэтому была проведена оценка роли хеликобактериоза в достижении результата от приема ибандроновой кислоты у женщин в зависимости от наличия *H. pylori*. Для этого были сформированы 3 группы женщин с постменопаузальным ОП.

Все женщины из трех исследуемых групп на протяжении 12 месяцев получали стандартный курс антиостеопоротического лечения (ибандроновая кислота, холекальциферол и кальций). Перед началом и по завершению лечения производилась абсорбциометрия костной ткани. Оценивалась эффективность терапии с помощью расчета показателя ΔМПК. Этот показатель определялся для поясничного отдела позвоночника (L1-L4), проксимальных отделов, включая шейки, бедренных костей с левой и правой сторон

В таблице 5.1 представлены показатели МПК в области L1-L4 у женщин с постменопаузальным ОП, получавших лечение препаратом ибандроновой кислоты. Проведенные исследования выявили значительное увеличение МПК в изучаемом сегменте скелета во всех трех группах обследованных женщин ($p < 0,001$). Однако необходимо отметить, что показатели ΔМПК существенно различались в группах ($p = 0,034$).

Таблица 5.1 – Изменение МПК L1-L4 в динамике лечения ибандронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*

Группа женщин с постменопаузальным остеопорозом		Минеральная плотность кости ($M \pm m$, г/см ²) в динамике лечения			Р
		До	Через 12 мес.	% прироста	
1. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , не получавшие лечение хеликобактериоза (n=38)		0,839±0,019	0,859±0,018	2,62±0,70	<0,001
2. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , прошедшие курс лечения хеликобактериоза перед терапией остеопороза (n=46)		0,812±0,017	0,847±0,015	4,78±0,77	<0,001
3. Серонегативные на <i>H. pylori</i> перед терапией остеопороза (n=38)		0,808±0,019	0,850±0,019	5,44±0,82	<0,001
Р	Множественные сравнения	0,447	0,887	0,034	-
	Парные сравнения групп:				
	1-2	-	-	0,140	-
	1-3	-	-	0,048	
	2-3	-	-	0,830	

Эффективность антиостеопоротической терапии в группе женщин, имеющих позитивные серологические тесты на наличие возбудителя хеликобактериоза и не прошедших курс эрадикации, была значительно ниже по сравнению с женщинами контрольной группой (p=0,048).

Среди обследуемых женщин с ПМО были проанализированы показатели МПК в динамике терапии препаратом, содержащим ибандроновую кислоту, следующего участка скелета – шейки левой бедренной кости.

Как следует из данных статистического анализа, приведенных в таблице 5.2, во всех трех группах обследованных женщин препаратом ибандроновой кислоты отмечался позитивный эффект от 12-ти месячного курса антиостеопоротической терапии.

Таблица 5.2 – Изменение МПК шейки левого бедра в динамике лечения ибандрономатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*

Группа женщин с постменопаузальным остеопорозом	Минеральная плотность кости (М±m, г/см ²) в динамике лечения			Р
	До	Через 1 год	% прироста	
1. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , не получавшие лечение хеликобактериоза (n=37)	0,664±0,012	0,682±0,012	2,90±0,91	0,004
2. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , прошедшие курс лечения хеликобактериоза перед терапией остеопороза (n=45)	0,660±0,011	0,678±0,011	2,93±0,83	0,001
3. Серонегативные на <i>H. pylori</i> перед терапией остеопороза (n=37)	0,661±0,016	0,676±0,017	2,36±1,07	0,038
Р при множественных сравнениях	0,970	0,951	0,896	

У пациентов трех групп установлено увеличение МПК в вышеуказанном участке скелета (p<0,05). Причем, показатели ΔМПК в обследованных группах в

зависимости от наличия хеликобактерной инфекции и проводимой эрадикационной терапии существенно не различались ($p=0,896$).

Как следует из таблицы 5.3, показатели МПК левого проксимального отдела бедренной кости у женщин с ПМО при лечении ибандронатом имели аналогичную динамику, что и в шейке левого бедра. Выполненные исследования показывают значительное повышение МПК в изучаемом участке скелета во всех трех группах обследованных женщин ($p<0,05$). При этом показатели Δ МПК от приема ибандроновой кислоты в группах в зависимости от наличия *H. pylori* существенно не различались ($p=0,164$).

Таблица 5.3 – Изменение МПК всего проксимального отдела левого бедра в динамике лечения ибандронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*

Группа женщин с постменопаузальным остеопорозом	Минеральная плотность кости ($M \pm m$, $г/см^2$) в динамике лечения			Р
	До	Через 1 год	% прироста	
1. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , не получавшие лечение хеликобактериоза ($n=37$)	0,798 \pm 0,014	0,814 \pm 0,014	2,05 \pm 0,66	0,006
2. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , прошедшие курс лечения хеликобактериоза перед терапией остеопороза ($n=45$)	0,776 \pm 0,015	0,805 \pm 0,014	4,03 \pm 0,86	<0,001
3. Серонегативные на <i>H. pylori</i> перед терапией остеопороза ($n=35$)	0,803 \pm 0,017	0,831 \pm 0,018	3,65 \pm 0,73	<0,001
Р при множественных сравнениях	0,409	0,465	0,164	

Среди обследуемых женщин с постменопаузальным ОП был проведен статистический анализ показателей МПК в динамике антиостеопоротического лечения ибандронатом с учетом наличия возбудителя хеликобактериоза в таких участках скелета как шейка и проксимальный отдел бедренной кости справа.

При изучении минеральной плотности кости в зоне шейки (Таблица 5.4) и всего проксимального отдела бедра с правой стороны (Таблица 5.5) было установлено, что в изучаемых участках скелета отмечается увеличение МПК ($p < 0,05$). Показатели Δ МПК как в зоне шейки, так и в проксимальном отделе бедренной кости справа существенно не различались в группах обследуемых женщин ($p = 0,223$ и $p = 0,562$ соответственно).

Таблица 5.4 – Изменение МПК шейки правой бедра в динамике лечения ибандронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*

Группа женщин с постменопаузальным остеопорозом	Минеральная плотность кости ($M \pm m$, г/см ²) в динамике лечения			Р
	До	Через 1 год	% прироста	
1. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , не получавшие лечение хеликобактериоза (n=37)	0,657 \pm 0,011	0,690 \pm 0,013	5,02 \pm 1,14	<0,001
2. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , прошедшие курс лечения хеликобактериоза перед терапией остеопороза (n=35)	0,654 \pm 0,013	0,668 \pm 0,013	2,33 \pm 0,99	0,029
3. Серонегативные на <i>H. pylori</i> перед терапией остеопороза (n=36)	0,661 \pm 0,017	0,684 \pm 0,015	3,86 \pm 1,13	0,002
Р при множественных сравнениях	0,932	0,504	0,223	

Таблица 5.5 – Изменение МПК всего проксимального отдела правого бедра в динамике лечения ибандронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом, инфицированных *H. pylori*

Группа женщин с постменопаузальным остеопорозом	Минеральная плотность кости (М±m, г/см ²) в динамике лечения			Р
	До	Через 1 год	% прироста	
1. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , не получавшие лечение хеликобактериоза (n=37)	0,811±0,014	0,840±0,014	3,76±1,16	0,002
2. Серопозитивные на <i>H. pylori</i> , прошедшие курс лечения хеликобактериоза перед терапией остеопороза (n=34)	0,797±0,020	0,822±0,020	3,32±0,72	<0,001
3. Серонегативные на <i>H. pylori</i> перед терапией остеопороза (n=34)	0,814±0,019	0,850±0,017	4,85±1,10	<0,001
Р при множественных сравнениях	0,756	0,499	0,562	

Таким образом, 12-месячный курс терапии женщин с ПМО, включавший препарат ибандроновой кислоты, Са и витамина D, показал значительный прирост МПК в поясничных позвонках (L1-L4), а также в проксимальных отделах и шейках обеих бедренных костей во всех трех группах пациентов ($p < 0,05$). Исследование показателей Δ МПК в разных зонах скелета у женщин в зависимости от наличия *H. pylori* позволило выявить влияние вышеуказанного возбудителя на эффективность антиостеопоротической терапии. Прирост МПК L1-L4 в группе женщин, имеющих позитивные серологические тесты на наличие

возбудителя хеликобактериоза и не прошедших курс эрадикации, был значительно ниже по сравнению с женщинами контрольной группой ($p=0,048$).

Наличие хеликобактериоза снижает эффективность терапии ибандроновой кислотой у женщин с ПМО. При выявлении позитивного результата на *H. pylori* показана необходимость проведения эрадикации инфекции у женщин с постменопаузальным остеопорозом перед назначением антиостеопоротической терапии.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфекция *H. pylori* – это антропонозное инфекционное заболевание с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи. Чаще всего заражение происходит при непосредственном контакте с инфицированным человеком или через загрязненную окружающую среду [43, 96]. *H. pylori* обладает способностью к длительной колонизации СОЖ и индукции воспалительного процесса. На сегодняшний день заболеваемость хеликобактерной инфекцией во всем мире не снижается и остается на довольно высоком уровне. Причиной этому могут служить не только поздняя диагностика заболевания и неэффективность проводимого лечения, но также возможность заражения хеликобактериозом как в семье, так и при проведении инвазивных методов исследования в учреждениях здравоохранения [32]. Большую роль в инфицировании и развитии хронической инфекции *H. pylori* отводят также состоянию иммунной системы [25, 71, 110].

Значимую роль в колонизации *H. pylori* играет цитотоксин CagA, который оказывает непосредственное повреждающее действие на эпителиальные клетки желудка и способствует развитию гастрита и язвенной болезни. Имеются данные, что персистенция хеликобактерной инфекции увеличивает риск развития РЖ в 4-6 раз [24, 172]. Кроме того, все чаще рассматривается ассоциация хеликобактерной инфекции с рядом заболеваний, не связанных с пищеварительной системой. Установлено, что вышеуказанная инфекция имеет этиопатогенетические ассоциации с неврологическими, сердечно-сосудистыми, гематологическими, дерматологическими, метаболическими патологиями [105, 153]. В настоящее время появляется все большее количество публикаций, в которых отмечено системное влияние инфекции *H. pylori* на состояние опорно-двигательного аппарата [58, 87]. Тем не менее, они являются недостаточными для формулирования научно обоснованных выводов.

Хорошо известно, что хеликобактериоз, вызывая атрофию СОЖ и подавляя секрецию кислоты, может снижать эффективность поступления макро- и микронутриентов в организм человека. Гипохлоргидрия, развивающаяся при

хеликобактериозе, может ухудшать всасывание ВD и, как следствие, вызывать снижение его концентрации в организме человека [66, 148]. Дефицит же витамина D является одной из причин формирования ОП.

Также известно, что хеликобактерная инфекция может вызывать как локальное, так и системное воспаление с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, которые являются ключевыми и в патогенезе остеопороза, повышая активность остеокластов и способствуя усилению резорбции костной ткани [35, 36, 58, 66, 71, 169]. Следует учитывать, что выработка провоспалительных интерлейкинов может быть значительно выше у *H. pylori* CagA-положительных пациентов, чем у серонегативных лиц по вышеуказанному антигену [169].

Учитывая все вышеизложенное, на сегодняшний день особое значение приобретает изучение иммунных механизмов влияния *H. pylori* на развитие ПМО, что позволит обосновать подходы к прогнозированию развития заболевания, усовершенствовать профилактику и лечение ОП у женщин постменопаузального возраста. В работе были изучены особенности иммунного статуса, цитокинового баланса, маркеров цитокиновой системы OPG/RANKL/RANK, витамина D у женщин с постменопаузальным ОП, инфицированных *H. pylori*-CagA+, а также влияние хеликобактериоза на ответ костной ткани при лечении антиостеопоротическим препаратом ибандроновой кислоты.

Установлено, что у пациентов с ПМО позитивные серологические тесты на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену *H. pylori* (CagA+) регистрировались в 29,1% случаев. Частота определения вышеуказанных специфических антител у больных с остеопорозом существенно превышала аналогичный показатель в группе женщин с нормальной МПК и с остеопенией – 20,6% ($p=0,049$). В доступных литературных источниках приводятся данные о связи инфекции, вызванной *H. pylori* с развитием остеопоротических нарушений среди женщин, находящихся в постменопаузе. Так, по данным Taiwu et al. (2019) наличие хеликобактерной инфекции у женщин в постменопаузе связана с повышенным риском развития остеопении (OR=1,22; 95% CI: 1,07–1,39) и ОП

(OR=1,61; 95% CI: 1,11–2,22) [147]. В другой работе было показано, что повышенная частота выявляемости инфекции CagA-позитивными штаммами *H. pylori* регистрировалась только у больных с остеопорозом (OR=2,13; 95% CI: 1,02 – 4,44) [142].

Вместе с тем, полученные нами результаты обследования на наличие IgM к антигену CagA *H. pylori* показали, что частота положительных тестов на антитела класса М к *H. pylori* среди здоровых женщин, пациентов с остеопенией и остеопорозом существенно не отличалась ($p=0,951$). Антитела этого класса принимают участие в раннем иммунном ответе на инвазию бактерии и показывают недавнее инфицирование пациентов микроорганизмами *H. pylori*, начало заболевания или реактивацию инфекционного процесса. Не установленное нами отличие частоты позитивных тестов на наличие вышеуказанного серологического маркера к антигену CagA *H. pylori*, по-видимому, было обусловлено малым количеством женщин, у которых выявлен данный серологический показатель. Положительные результаты на антитела IgM к антигену *H. pylori* (CagA+) были выявлены среди общего числа обследуемых женщин в постменопаузе всего лишь в 25 случаях из 520 – то есть у 4,8% лиц. Причем среди женщин с остеопорозом результат на антитела класса IgM к *H. pylori* (CagA+) был установлен в 7 случаях, что составило 4,6%.

Для детального анализа связи между заражением *H. pylori* и ОП у женщин в постменопаузе было проведено исследование, изучающее влияние хеликобактерной инфекции на остеопоротические изменения в различных зонах скелета. Причиной такого подхода послужило то, что исследования, посвященные роли *H. pylori* в развитии остеопоротических нарушений в разных частях скелета, были ограничены и давали противоречивые результаты.

В выполненной нами работе при сравнении женщин с нормальным состоянием костной ткани, пациентов с остеопенией и постменопаузальным ОП была установлена роль *H. pylori* в уменьшении МПК различных участков скелета. Так, выявленная ассоциация плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника (L1-L4) с инфицированием *H. pylori* ($p<0,001$) была обусловлена

женщинами, находящимися в постменопаузе и имеющими остеопению ($p=0,012$) и остеопороз ($p=0,005$).

Выявленная же связь между антителами к *H. pylori* и значениями МПК шеек и проксимальных отделов правого и левого бедра у женщин была характерна только при наличии остеопении ($p<0,05$). Корреляционный анализ установил отрицательные связи между результатами тестирования на антитела к *H. pylori* и значениями МПК всех вышеуказанных участков скелета женщин ($r_s=-0,121$ – $r_s= 0,178$; $p<0,05$).

Выявленная нами ассоциация между хеликобактерной инфекцией и остеопорозом была подтверждена и в нескольких других исследованиях. Так, в исследовании, проведенном в Корее, где изучалось воздействие хеликобактерной инфекции на плотность костной ткани позвонков поясничного отдела, было выявлено статистически значимое различие между инфицированными и неинфицированными *H. pylori* пациентами, особенно у людей старше 50 лет [108]. Другое исследование выявило, что при сравнении с *CagA*-негативными пациентами у больных со штаммами *H. pylori-CagA+* увеличивается вероятность развития ОП и остеопении, а риск переломов позвонков и внепозвоночных переломов у них повышается примерно в 5,3 и 2,1 раза соответственно [118].

По всей видимости, причиной нарушения ремоделирования костной ткани при хеликобактериозе является снижение физиологической функции слизистой оболочки желудка. Так, установлено, что именно с атрофическими изменениями в СОЖ при инфекции *H. pylori* связано изменение показателей минерального обмена: понижение уровня ионизированного кальция, повышение концентраций паратиреоидного гормона и остеокальцина [10]. Однако стоит отметить, что авторы единичных исследований не обнаружили ассоциаций между наличием хеликобактерной инфекции и риском развития ОП [87].

Одним из малоисследованных направлений в развитии остеопороза является изучение насыщенности организма ВД у женщин в постменопаузе с учетом результатов серологических исследований на суммарные антитела (IgG, IgA, IgM) и антитела класса IgM к антигену *H. pylori* (*CagA+*). При обследовании женщин,

находящихся в постменопаузальном периоде нами установлено снижение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у пациентов с ПМО, серопозитивных на *H. pylori*, на 14,8% (17,3 [11,4; 20,5] нг/мл против 20,3 [15,2; 28,2] нг/мл; $p=0,045$).

Полученные нами данные о низком содержания 25(OH)D в сыворотке обследованных женщин согласуются с данными других авторов. Было установлено, что пациенты в возрасте 65 лет и старше с хеликобактерной инфекцией чаще имеют дефицит вышеуказанного витамина (<20 нг/мл) по сравнению с группой лиц с отрицательным результатом на хеликобактериоз (86,0% против 67,3%; $p=0,014$) [165, 168]. Yildirim et al. [166] указывают, что недостаточность VD может быть фактором, способствующим развитию АГ и РЖ. Кроме того, дефицит витамина D также может быть связан и с неудовлетворительными результатами эрадикации *H. pylori* при лечении. Следует отметить, что VD обладает иммуотропными свойствами, а дефицит его может обуславливать снижение иммунитета к различным инфекциям [59, 170]. Эти данные, по всей видимости, могут объяснить повышенную распространенность хеликобактериоза среди пациентов с низким уровнем 25-гидроксивитамина D.

Согласно современным представлениям, цитокины играют основную роль не только в регуляции острого и хронического воспаления, но и в ремоделировании костной ткани [35, 36]. При исследовании цитокинового профиля у женщин постменопаузального возраста было установлено, что уровни ряда цитокинов (IL-4, IFN- γ , IL-8) существенно не различаются при сравнении лиц с нормальной МПК, пациентов с остеопенией и ОП ($p>0,05$), а также не имеют связи с наличием позитивного теста на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* ($p>0,05$). Наряду с этим обнаружено достоверное повышение концентраций IL-1 β и снижение сывороточных уровней IL-10 как у пациентов с остеопенией ($p<0,05$), так и при остеопорозе ($p<0,01$). Также больные, имеющие ОП, характеризуются повышенной системной продукцией TNF- α и IL-17A ($p<0,01$).

Изменений же уровней изученного цитокина IL-6, при остеопоротических нарушениях у женщин нами установлено не было ($p>0,05$). При этом мы обнаружили, что в группе пациентов с остеопенией и ОП наличие позитивных результатов серологического анализа на антитела к возбудителю *H. pylori* сочеталось с повышением сывороточного показателя IL-6 в 2,3 ($p=0,016$) и 2,2 ($p=0,043$) раза соответственно. Полученные данные о цитокиновом профиле обследованных женщин находят отражение в немногочисленных исследованиях, установивших повышенный системный синтез провоспалительных цитокинов у больных, инфицированных *H. pylori*. Однако они имели неоднозначные результаты. Так, при обследовании больных с хеликобактериозом было обнаружено значительное повышение в сыворотке крови уровня IL-6 и TNF- α [8, 133]. Zhang S. et al. [76] продемонстрировали, что у пациентов с инфекцией *H. pylori* могут определяться более высокие уровни не только IL6 и TNF- α , но и IL-1 β [17, 45].

Можно предположить, что хронический воспалительный инфекционный процесс, в том числе сопровождающийся гиперпродукцией IL-6, может, как минимум, быть одним из механизмов, обуславливающим стимулирующее влияние хеликобактериоза на развитие ПМО. По всей видимости, для IL-6 в большей степени, чем для IL-1 β и TNF- α , характерна способность усиливать резорбцию костной ткани. Известно, что IL-6 может непосредственно стимулировать активность остеокластов и ингибировать их апоптоз, тем самым продлевая продолжительность жизни костных клеток, ответственных за резорбцию кости [64, 133]. IL-6 также может усиливать функцию остеокластов и способствовать потере костной массы опосредованно – путем активации системы OPG/RANKL/RANK [18].

Анализ цитокиновой системы регуляции остеокластогенеза OPG/RANKL/RANK у женщин в постменопаузе с учетом наличия хеликобактерной инфекции показал, что в общей группе женщин наличие позитивного теста на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* сочеталось с увеличением продукции RANKL на 14,8% ($p=0,029$) и снижением индекса

OPG/RANKL на 25,1% ($p=0,020$). Выявленная ассоциация показателей RANKL с хеликобактериозом была обусловлена больными с ОП ($p=0,037$), а значений индекса OPG/RANKL – пациентами с остеопенией ($p=0,045$).

Результаты о влиянии хеликобактериоза на цитокиновый статус, в том числе на систему RANK/RANKL/OPG, были получены и в других исследованиях. В частности, Aasarød K.M. et al. [116] указывают, что у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, по сравнению с контрольной группой наблюдаются более низкие показатели индекса OPG/RANKL ($p<0,05$). В другом исследовании была показана повышенная у пациентов с инфекцией *H. pylori* по сравнению с контрольной группой концентрация RANKL в сыворотке крови ($7,33\pm 0,64$ пг/мл и $3,06\pm 0,56$ пг/мл соответственно, $p<0,0001$) [95]. Hamadi G.M. et al. [94] по результатам своего исследования также отметили повышенную сывороточную концентрацию RANKL ($p<0,05$) у пациентов, инфицированных *H. pylori* ($8,15\pm 0,58$ пг/мл), по сравнению с лицами, которые были серонегативными на хеликобактерную инфекцию ($3,91\pm 0,47$ пг/мл).

По всей видимости, чрезмерная продукция цитокина RANKL и снижение соотношения OPG/RANKL является одним из механизмов, определяющим связь хеликобактерной инфекции с развитием ОП. Как известно, RANKL играет ключевую роль в процессе созревания, дифференцировки и активации остеокластов, в то время как OPG осуществляет защитную функцию в отношении костной ткани [36, 132]. При этом важно отметить, что экспрессия RANKL характерна не только для остеобластов. Выраженная продукция данного цитокина свойственна и иммунокомпетентным клеткам. Это может наблюдаться в периферических лимфатических узлах – органах иммунной системы, где происходит контакт эффекторов иммунной системы с инфекционными агентами и развитие иммунного/воспалительного ответа [171]. Поэтому инфекционный процесс, обусловленный *H. pylori*, вызывая ответную реакцию со стороны иммунной системы, сопровождается изменениями цитокинового баланса, в том числе и увеличением продукции RANKL.

Одной из ключевых задач современной медицины является разработка эффективных методов терапии женщин с постменопаузальным ОП. Влияние хеликобактериоза на эффективность антиостеопоротического лечения у женщин в постменопаузе с использованием ибандроната к настоящему времени изучена не была. Поэтому нами была проведена оценка эффективности лечения остеопороза у женщин в зависимости от наличия *H. pylori*. В качестве базисного препарата для назначения женщинам с ОП была выбрана ибандроновая кислота.

Ибандронат – пероральный бисфосфонат, являющийся лекарственным средством первой линии для лечения ПМО. Его антирезорбтивная активность в десять раз выше, чем у алендроната, и в два раза выше, чем у ризедроната [15, 21].

Предложенная схема терапии препаратами ибандроновой кислоты, Са и VD продемонстрировала высокую эффективность по показателям прироста во всех исследованных отделах скелета у женщин с ПМО ($p < 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с выводами других исследований. Показано, что комбинированная антиостеопоротическая терапия, включающая препарат ибандроновой кислоты, витамина D и кальция, у женщин в постменопаузальном периоде в течение 6 месяцев привела к росту МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедра в целом соответственно на 4,54%, 2,31% и 1,56%. Прирост же МПК после курса 12-месячной терапии вышеуказанных участков скелета составил 5,92%, 3,02% и 2,7% соответственно [67]. Другие авторы также подтвердили эффективность ибандроната как сильного ингибитора резорбции кости. Они доказали, что его эффективность возрастает при сочетании с витамином D [47, 164].

Исследование показателей прироста МПК в разных отделах скелета у пациентов в зависимости от наличия *H. pylori* позволило выявить влияние вышеуказанного патогена на эффективность антиостеопоротической терапии. ΔМПК в сегменте L1-L4 в группе женщин, имеющих хеликобактериоз и не прошедших курс эрадикации, был значительно ниже аналогичного показателя женщин контрольной группы ($2,62 \pm 0,70$ г/см² против $5,44 \pm 0,82$; $p = 0,048$). Вместе с тем, серопозитивные на *H. pylori* пациенты, которые перед инициацией

антиостеопоротической терапии прошли эффективный курс лечения хеликобактериоза, дали сопоставимый с аналогичным показателем контрольной группы прирост МПК в поясничных позвонках ($4,78 \pm 0,77$ г/см² против $5,44 \pm 0,82$ г/см²; $p=0,830$).

Таким образом, результаты обследования женщин с ПМО, которые прошли годовой курс антиостеопоротической терапии, показывают значительное влияние хеликобактериоза на Δ МПК L1-L4 в ответ на лечение и подтверждают роль *H. pylori* в патогенезе ОП у женщин в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

В данной диссертации изложены теоретические обобщения и предложены практические решения важной задачи, связанной с улучшением эффективности лечения женщин с постменопаузальным ОП. На основании комплексного анализа иммунологических показателей и витамина D расширены представления о патогенезе заболевания костной системы, обоснованы подходы к прогнозированию постменопаузального остеопороза, усовершенствован персонафицированный подход в профилактике и лечении ОП у женщин в постменопаузе с учетом наличия инфекции *H. pylori* (CagA+).

1. У женщин постменопаузального возраста с остеопорозом частота позитивных серологических тестов на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori* (в 29,1% случаев) значительно превышает ($p=0,049$) аналогичный показатель в группе лиц, характеризующихся либо нормальным состоянием костной ткани, либо остеопенией (в 20,6% случаев).

2. Инфицирование *H. pylori* женщин постменопаузального возраста сопровождается снижением минеральной плотности позвонков L1-L4 ($p<0,001$), шейки и всего проксимального отдела бедренной кости слева ($p=0,010$ и $p=0,004$ соответственно), шейки и всего проксимального отдела правой бедренной кости ($p=0,006$ и $p=0,009$ соответственно). Взаимосвязь МПК поясничных позвонков с инфицированием *H. pylori* обусловлена женщинами, имеющими остеопению ($p=0,012$) и ОП ($p=0,005$). Выявленная же связь между наличием инфекции *H. pylori* и значениями МПК шеек и проксимальных отделов правого и левого бедра у женщин характерна только для пациентов с остеопенией ($p<0,05$).

3. Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови не имеет связи с инфицированностью хеликобактериозом как в общей группе женщин постменопаузального возраста ($p=0,566$), так и в двух подгруппах лиц – с нормальными показателями остеоденситометрии ($p=0,309$) и с остеопенией ($p=0,928$). Однако у женщин с ОП хеликобактерная инфекция сопровождается

Снижением концентраций 25-гидроксивитамина D на 14,8% (17,3 [11,4; 20,5] нг/мл против 20,3 [15,2; 28,2] нг/мл; $p=0,045$).

4. В общей группе женщин постменопаузального возраста наличие положительного теста на *H. pylori* (CagA+) сочетается с повышенной выработкой RANKL и уменьшением индекса OPG/RANKL ($p<0,05$). Среди пациентов с остеопенией наличие инфекции *H. pylori* сопровождается снижением индекса OPG/RANKL и увеличением системной продукции IL-6 ($p<0,05$). Инфицированность *H. pylori* женщин с ОП характеризуется повышенными сывороточными концентрациями IL-6 и RANKL ($p<0,05$).

5. Наличие хеликобактериоза у женщин с постменопаузальным остеопорозом достоверно ($p<0,05$) снижает эффективность лечения препаратом ибандроновой кислоты. ДМПК сегмента L1-L4 у женщин, имеющих позитивные тесты на *H. pylori* и не прошедших курс эрадикации, значительно снижен по сравнению с пациентами контрольной группы ($2,62\pm 0,70$ г/см² против $5,44\pm 0,82$ г/см²; $p=0,048$). Лица, которые перед инициацией антиостеопоротической терапии прошли эффективный курс лечения хеликобактериоза, дают сопоставимый с аналогичным показателем контрольной группы прирост минеральной плотности кости в области L1-L4 ($4,78\pm 0,77$ г/см² против $5,44\pm 0,82$ г/см²; $p=0,830$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая чрезвычайно широкое распространение постменопаузального ОП и хеликобактерной инфекции в общей популяции и системное влияние *H. pylori* на состояние опорно-двигательного аппарата практические врачи должны быть нацелены на раннюю и своевременную диагностику этих заболеваний у женщин 45 лет и старше. Женщины в постменопаузе, инфицированные *H. pylori* и имеющие подозрение на остеопороз, должны быть направлены на проведение остеоденситометрии методом DEXA, а в случае наличия остеопороза и подозрении на хеликобактериоз – на тестирование *H. pylori*.

2. Женщины постменопаузального возраста, которые имеют положительные тесты на CagA+ штамм *H. pylori* должны быть отнесены в группу риска по остеопорозу и подлежат денситометрии костной ткани.

3. Женщинам постменопаузального возраста с установленным диагнозом ОП показано тестирование на инфицированность *H. pylori* штаммами, положительными на CagA антиген.

4. При наличии позитивного результата на *H. pylori* (CagA+) женщинам, имеющим постменопаузальный ОП, необходим курс эрадикации *H. pylori* (CagA+) с целью повышения эффективности антиостеопоротической терапии.

5. Результаты представленного диссертационного исследования целесообразно использовать в процессе обучения старших курсов медицинских ВУЗов, а также на курсах повышения квалификации для врачей курсантов. Кроме того, результаты могут быть включены в соответствующие методические рекомендации по постменопаузальному остеопорозу.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- атрофический гастрит
ВD	- витамин D
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИПП	- ингибиторы протонной помпы
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИХА	- иммунохроматографический анализ
МПК	- минеральная плотность костной ткани
мРНК	- матричная рибонуклеиновая кислота
ОП	- остеопороз
ОК	- остеокласты
ОБ	-остеобласты
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РЖ	- рак желудка
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СОЖ	- слизистая оболочка желудка
ХГ	- хронический гастрит
ЯБ	- язвенная болезнь
25(ОН)D	-25-гидроксивитамин D (прогормональные формы витамина D –кальцидиол 25(ОН)D3 и эргокальцидол 25(ОН)D2)
95% CI	- 95% доверительный интервал
ΔМПК	- прирост (%) минеральной плотности костной ткани в динамике лечения
Ca	- кальций
CagA	- цитотоксин–ассоциированный ген A
CD4+	- Т-хелперные клетки

DXA, DEXA	- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DualEnergy X-ray Absorbtiometry)
EPIYA	- глутамат-пролин-изолейцин-тирозин-аланин профиль гена CagA
FlaA,B,D и K	- бактериальный белок, образующий филаменты бактериальных жгутиков
H.pylori	- Helicobacter pylori
HpaA	- мембранный белок, экспрессируемый штаммами H. pylori
IFN- γ	- γ -интерферон
Ig	- иммуноглобулин
IL	- интерлейкин
L1-L4	- поясничные позвонки L1, L2, L3, L4
MALT-лимфома	- лимфома, поражающая лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой
Me	- медиана
Ni	- никель
NiCl ₂	- хлорид никеля
OPG	- остеопротегерин
pH	- показатель кислотности желудочного сока
Q1; Q3	- интерквартильный размах
RANK	- активатор рецептора ядерного фактора κ B
RANKL	- лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B
rs	- коэффициент ранговой корреляции Спирмена
SERM	- селективные модуляторы рецептора эстрогена
SHP2	- проонкогенная фосфатаза с доменом гомологии Src2, кодируемая геном RTPN11
Th1	- Т хелперы 1 типа
Th2	- Т хелперы 2 типа
TNF	- фактор некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные гигиенические и эпидемиологические проблемы хеликобактериозов / Н. В. Русаков, И. П. Бобровницкий, С. В. Герман, Е. В. Русакова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1179-1183. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-12-1179-1183>
2. Ахметова, Д. Г. Устойчивость к антибиотикам *Helicobacter pylori*: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии / Д. Г. Ахметова, А. Ж. Балтабекова, А. В. Шустов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 7-1. – С. 13-18.
3. Беляева, И. Б. Современные принципы диагностики и терапии постменопаузального остеопороза: фокус на бисфосфонаты / И. Б. Беляева, В. И. Мазуров, А. Л. Чудинов // Медицинский совет. – 2020. – № 11. – С. 146-153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-146-153>
4. Велиев, А. М. Фармакоэкономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / А. М. Велиев, Д. Н. Андреев, Е. В. Парцваниа-Виноградова // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 148-151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-148-151>
5. Вербовой, А. Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Л. А. Шаронова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 5. – С. 90-97. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789590-97>
6. Выявляемость *Helicobacter pylori* штамма САГА у взрослых и детей хроническим гастритом по данным РБ № 1 - НЦМ / С. С. Сосина, Ж. В. Винокурова, Е. П. Яковлева [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – № 1-10. – С. 5-8.
7. Головач, И. Ю. Бисфосфонаты: вопросы длительности терапии и доказательства эффективности в реальной клинической практике / И. Ю. Головач // Травма. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 29-36. <https://doi.org/10.22141/1608->

1706.4.17.2016.77486

8. Дворкин, М. И. Цитокины у больных хеликобактерной инфекцией (хронический гастрит В, язвенная болезнь желудка) / М. И. Дворкин, М. И. Китаев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 29-32.

9. Добровольская, О. В. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома / О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова, О. М. Лесняк // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 29-34. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-29-34>

10. Дрыгина, Л. Б. Показатели минерального обмена и плотности костной ткани у молодых мужчин при хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* / Л. Б. Дрыгина, Н. А. Дорофейчик-Дрыгина // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 5-6. – С. 735-742. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-735-742>

11. Жебрун, А. Б. Инфекция *Helicobacter pylori* - глобальная проблема здравоохранения / А. Б. Жебрун // Биосфера. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 227-237.

12. Иммунологические изменения при инвазии *Helicobacter pylori*: перспективы создания вакцин / Ю. П. Успенский, И. А. Горбачева, А. Н. Суворов [и др.] // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 6. – С. 31-40.

13. Исаева, Г. Ш. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* / Г. Ш. Исаева, Р. И. Валиева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 14-23.

14. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55-70.

15. Кульчавеня, Е. В. Остеопороз у женщин в менопаузе/постменопаузе: что делать? / Е. В. Кульчавеня, Л. С. Трейвиш, В. В. Прокудина // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 200-209.

16. Леявина, А. К. Взаимосвязь между инфекцией *Helicobacter pylori* и остеопорозом / А. К. Леявина // Молодежь, наука, медицина : статьи 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 19–20 апреля 2018 г. – Тверь : Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – Т. 2. – С. 59-64.

17. Локальный цитокиновый профиль при хронических гастродуоденитах, ассоциированных с *Helicobacter pylori* и другими патогенами / Е. В. Агафонова, Р. А. Исаева, Г. Ш. Исаева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 47.

18. Майлян, Э. А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Г. А. Игнатенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 36-42.

19. Майлян, Э. А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза / Э. А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 3-11.

20. Мартусевич, А. К. Особенности внегастроинтестинальных проявлений хеликобактерной инфекции / А. К. Мартусевич, Е. М. Шульгина, Ж. Г. Симонова // Медицина. – 2019. – Т. 7, № 4-28. – С. 67-86. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-4-67-86>

21. Марченкова, Л. А. Опыт применения парентеральной формы ибандроновой кислоты в разных клинических ситуациях лечения постменопаузального остеопороза / Л. А. Марченкова, Е. В. Макарова // Лечащий врач. – 2020. – № 10. – С. 31-35. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.35.27.007>

22. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. II. Реакция эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на колонизацию и персистенцию *H. pylori* / О. К. Поздеев, А. О. Поздеева, Ю. В.

Валева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 253-261.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-253-261>

23. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации / О. К. Поздеев, А. О. Поздеева, Ю. В. Валева, П. В. Гуляев // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. № 3. – С. 273-283.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-253-261>.

24. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза / Е. В. Голубкина, Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Н. В. Камнева // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 6-16.
<https://doi.org/10.17021/2018.13.2.6.16>

25. Определение онкогенного потенциала *Helicobacter pylori* по результатам комплексной оценки его CagA-статуса и цитокинового профиля сыворотки крови пациентов с заболеваниями желудка / Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалев [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 48-59. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.1.015>

26. Особенности иммунного ответа человека на инфицирование *Helicobacter pylori* // В. В. Новиков, В. А. Лапин, Д. А. Мелентьев [и др.] // Журнал МедиАль. – 2019. – № 2 (24). – С. 55-69.

27. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // А. А. Самсонов, В. Б. Гречушников, Д. Н. Андреев [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 8. – С. 56-61.

28. Поворознюк, В. В. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 3-7.

29. Поворознюк, В. В. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 1. – С. 14-18.

30. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей

Рязанского региона / Т. В. Жесткова, М. А. Бутов, Ю. Ю. Лымарь, С. В. Папков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 35-40. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927135-40>

31. Распространенность восточноазиатских (East Asian *cagA*) и западных вариантов гена *cagA* (Western *cagA*) *Helicobacter pylori* в Якутии / Н. Н. Готовцев, Н. А. Барашков, В. Г. Пшенникова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 2-74. – С. 63-67. <https://doi.org/10.25789/ymj.2021.74.16>

32. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей / Н. В. Бакулина, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин, Т. А. Ильчишина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 12-148. – С. 20-24.

33. Рахманин, Ю. А. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. II. Трансмиссия инфекции из внешних источников (Обзор литературы) / Ю. А. Рахманин, С. В. Герман // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 12-15.

34. Решетняк, В. И. К 40-летию открытия *Helicobacter pylori* / В. И. Решетняк, А. И. Бурмистров // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. – № 2. – С. 120-133.

35. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза / Г. А. Игнатенко, И. Г. Немсадзе, Е.Д. Мирович [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 6-18. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18>

36. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии / Г. А. Игнатенко, Э. А. Майлян, И. Г. Немсадзе [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 133-139. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139>

37. Слохова, Н. К. Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Н.К. Слохова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4-146. – С. 106-109.

38. Современные данные о *Helicobacter pylori* / Е. Г. Костоломова, С. Ф. Мамедов, А. Н. Караисаев [и др.] // Наукосфера. – 2022. – № 1-1. – С. 26-37.

39. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской области / В. М. Сорокин, Р. В. Писанов, А. С. Водопьянов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 81-86. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86>

40. Суворов, А. Н. Практические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* / А. Н. Суворов, Н. В. Барышникова // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 166-178.

41. Талаев, В. Ю. Результаты взаимодействия эпителия желудка с *Helicobacter pylori*: повреждение клеток, участие эпителиоцитов в иммунном ответе, канцерогенез / В. Ю. Талаев, О. Н. Бабайкина, М. В. Светлова // Иммунология. - 2021. - № 5. – С. 552-560.

42. Толстокоров, А. С. Роль хеликобактериоза в развитии заболеваний желудка / А. С. Толстокоров, С. А. Дергунова, Д. А. Александров // Инновационная наука. – 2019. – № 6. – С. 191-194.

43. Эпидемиологические особенности *Helicobacter pylori* инфекции у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, находящихся на стационарном лечении / И. В. Дубова, Т. С. Фадеева, О. В. Феоктистова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2021. – № 4-87. – С. 43-47. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-4-43-47>

44. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев, Е.В. Баркалова // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 94-99.

45. Эседов, Э. М. Провоспалительные цитокины в желудочном соке при кислотозависимых заболеваниях до и после стандартной терапии / Э. М. Эседов, Д. С. Акбиева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 8. – С. 484-489. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-484-489>

46. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование / Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Д. Т. Дичева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 8. – С. 27-32.

<https://doi.org/10.26442/terarkh201890827-32>

47. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis / Y. Nakamura, T. Suzuki, M. Kamimura [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 241, N 4. – P. 319-326. <https://doi.org/10.1620/tjem.241.319>

48. Amin, A. Frequency of osteoporosis in patients with peptic ulcer disease / A. Amina, F. Qaisar, J. Rizwan // *Journal of University Medical & Dental College.* – 2021. – Vol. 12, N 4. – P. 240-243.

49. An Overview of *H. pylori* Survival Tactics in the Hostile Human Stomach Environment / Y.Y Cheok, C.Y. Lee, H.C. Cheong [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. - Vol 9, N 12. – P. 2502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122502>

50. Analysis of *vacA/cagA* genotypes/status in *Helicobacter pylori* isolates from Iranian children and their association with clinical outcome / T. Falsafi, A. Khani, F. Mahjoub [et al.] // *Turk. J. Med. Sci.* – 2015. – N 45. – P. 170-177.

51. Analysis of Patients with *H. pylori* Infection and the Subsequent Risk of Developing Osteoporosis after Eradication Therapy: A Nationwide Population-Based Cohort Study / H.-M. Shih, T. Y. Hsu, C. Y. Chen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11. – e0162645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162645>

52. Ansari, S. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity / S. Ansari, Y. Yamaoka // *Toxins.* – 2019. – N 11. – P. 677. <https://doi.org/10.3390/toxins11110677>

53. Association between *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis / S. Upala, A. Sanguankeo, K. Wijarnpreecha, V. Jaruvongvanich // *J. Bone Miner. Metab.* – 2016. – Vol. 34, N 4. – P. 482-483. <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0703-1>

54. Association between Peptic Ulcer Disease and Osteoporosis: The Population-Based Longitudinal Cohort Study in Korea / P. H. Yoon, S. J. An, S. H. Jeong [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – P. 2777. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152777>

55. Atrophic Gastritis: A Related Factor for Osteoporosis in Elderly Women / H.

W. Kim, Y. H. Kim, K. Han [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – e101852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101852>

56. Beswick, E.J. H. pylori and host interactions that influence pathogenesis / E. J. Beswick, G. Suarez, V. E. Reyes // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 35. – P. 5599-605. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i35.5599>

57. Biernat, M. M. Prevalence of Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis cagA, vacA, iceA, babA2 genotypes in Polish children and adolescents with gastroduodenal disease / M. M. Biernat, G. Gościński, B. Iwańczak // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2014. – N 68. – P. 1015-1021. <https://doi.org/10.5604/17322693.1118211>

58. Bone Fragility in Gastrointestinal Disorders / D. Merlotti, C. Mingiano, R. Valenti [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 5. – P. 2713. <https://doi.org/10.3390/ijms23052713>

59. β -Defensins in the Fight against Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis / R. Pero, L. Coretti, E. Nigro [et al.] // Molecules. – 2017. – Vol. 22, N 3. – P. 424. <https://doi.org/10.3390/molecules22030424>

60. CagA phosphorylation EPIYA-C motifs and the vacA i genotype in Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis strains of asymptomatic children from a high-risk gastric cancer area in northeastern Brazil / L. L. Braga, M. A. Oliveira, M. H. Gonçalves [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2014. – N 109. – P. 1045-1049. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140279>

61. Canalis, E. Management of endocrine disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis / E. Canalis // Eur. J. Endocrinol. – 2018. – Vol. 178, N 2. – P. 33-44. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0920>

62. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on H.pylori and Peptic Ulcer. Long-term follow-up of H. pylori reinfection and its risk factors after initial eradication: a large-scale multicentre, prospective open cohort, observational study / Y. Xie, C. Song, H. Cheng [et al.] // Emerg. Microbes Infect. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 548-557. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1737579>

63. Chmiela, M. Review: Pathogenesis of H.pylori infection / M. Chmiela, J.

Kupcinskas // *Helicobacter*. – 2019. – Vol. 24, N 1. – e12638.
<https://doi.org/10.1111/hel.12638>

64. Circulating IGFBP-3 and Interleukin 6 as Predictors of Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study / X. Shi, J. Jiang, R. Hong [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2023. – Vol. 31. – P. 2613766.
<https://doi.org/10.1155/2023/2613766>

65. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis / M. Murata, M. Sugimoto, H. Mizuno [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 543.
<https://doi.org/10.3390/jcm9020543>

66. Cohort study of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis infection and the risk of incident osteoporosis in women / T. J. Kim, H. Lee, Y. W. Min [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 36, N 3. – P. 657-663. <https://doi.org/10.1111/jgh.15181>

67. Combined use of ibandronate and eldecalcitol in postmenopausal Japanese women with osteoporosis / J. Takada, H. Wada, K. Iba [et al.] // *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. – 2016. – Vol. 24, N 3. – P. 362-366. <https://doi.org/10.1177/1602400318>

68. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis / G.-T. Yang, H. Y. Zhao, Y. Kong [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1343-1352. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i12.1343>

69. Crowe, S. E. *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis / S. E. Crowe // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, N 12. – P. 1158-1165. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1710945>

70. Current prevalence of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis infection in patients with dyspepsia treated in Warsaw, Poland / T. Tacikowski, S. Bawa, D. Gajewska [et al.] // *Prz. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 12, N 2. – P. 135-139. <https://doi.org/10.5114/pg.2017.6804>

71. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis infection: friend or foe? / C. A. Figueiredo, C.

R. Marques, S. Costa Rdos [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 18. – P. 5235-43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5235>

72. Differential Mechanisms for SHP2 Binding and Activation Are Exploited by Geographically Distinct *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis CagA Oncoproteins / T. Hayashi, M. Senda, N. Suzuki [et al.] // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 20, N 12. – P. 2876-2890. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.080>

73. Dore, M. P. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis eradication with triple therapy / M. P. Dore, H. Lu, D. Y. Graham // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, N 5. – P. 870-878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>

74. Dynamic Expansion and Contraction of cagA Copy Number in *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis Impact Development of Gastric Disease / S. Jang, H. Su, F. C. Blum [et al.] // *mBio.* – 2017. – Vol. 21, N 8-1. – e01779-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01779-16>

75. Dynamics of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis infection in infants during the first six months of life / J. S. Merino, L. Araneda, P. Lincoñir-Campos [et al.] // *Enferm. Infec. Microbiol. Clin. (Engl. Ed).* – 2019. – Vol. 37, N 2. – P. 109-111. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.016>

76. Effects of inflammatory cytokines on eradication and recurrence of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis infection in children / S. Zhang, Y. Zhang, S. Chen [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 38, N 7. – P. 1883-1887. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.7.5281>

77. Elderly women who received *Helicobacter pylori*-eradicating therapy have reduced risk of low skeletal muscle mass / M. K. Baeg, M. G. Choi, S. H. Ko [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2015. – N 10. – P. 1771-1777. <https://doi.org/10.2147/CIA.S95007>

78. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis / L. Mezmale, L. G. Coelho, D. Bordin, M. Leja // *Helicobacter.* – 2020. – Vol. 25, N 1. – P. 12734. <https://doi.org/10.1111/hel.12734>

79. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis infection in southeast Hungary / L. Bálint, A. Tiszai, G. Kozák [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, N 42. – P. 6365-6372. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i42.6365>

80. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer / J. Y. Park, D. Forman, L. A. Waskito [et al.] // *Toxins.* – 2018. – Vol. 10. – P. 163. <https://doi.org/10.3390/toxins10040163>

81. Eradication rate of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis reinfection in Korea: A retrospective study / Y. K. Choi, J. Y. Ahn, S. H. Won [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 34, N 10. – P. 1696-1702. <https://doi.org/10.1111/jgh.14639>

82. Ermis, F. Current *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis treatment in 2014 / F. Ermis, E. S. Tasci // *World J. Methodol.* – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 101-107. <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i2.101>

83. Esomeprazole use is independently associated with significant reduction of BMD: 1-year prospective comparative safety study of four proton pump inhibitors / E. Bahtiri, H. Islami, R. Hoxha [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2016. – Vol. 34, N 5. – P. 571-579. <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0699-6>

84. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *H. pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>

85. Exploring the impact of *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis on gut microbiome composition / N. R. Dash, G. Khoder, A. M. Nada, A. I. Bataineh // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 18, N 14. – e0218274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218274.82>

86. Familial Gastric Cancers / N. Setia, J. W. Clark, D. G. Duda [et al.] // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20, N 12. – P. 1365-1377. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0205>

87. Fisher, L. Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis Related Diseases and Osteoporotic Fractures (Narrative Review) / L. Fisher, A. Fisher, P. N. Smith // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, N 10. – P. 3253. <https://doi.org/10.3390/jcm9103253>

88. Fracture after gastrectomy for gastric cancer: A long-term follow-up observational study / H. J. Oh, C. H. Lim, B. H. Yoon [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2017. – Vol. 72. – P. 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.023>

89. Freedberg, D. E. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association / D. E. Freedberg, L. S. Kim, Y. X. Yang // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, N 4. – P. 706-715. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>

90. Gastric IL-1 β , IL-8, and IL-17A expression in Moroccan patients infected with Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis may be a predictive signature of severe pathological stages / A. Outlioua, W. Badre, C. Desterke [et al.] // Cytokine. – 2020. – Vol. 126. – P. 154893. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154893>

91. Gastric Parietal Cells: Potent Endocrine Role in Secreting Estrogen as a Possible Regulator of Gastro-Hepatic / T. Ueyama, N. Shirasawa, M. Numazawa [et al.] // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143. – P. 3162-3170. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8974>

92. Global Prevalence of Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / J. K. Y. Hooi, W. Y. Lai, W. K. Ng [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, N 2. – P. 420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>

93. Haiying, Gu. Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis / Gu. Haiying // Curr Microbiol. – 2017. – Vol. 74, N 7. – P. 863-869. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1256-4>

94. Hamadi, G. M. Correlation of some immunological markers with helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis in patients in thi-qar province /

G. M. Hamadi // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2023. – Vol. 76, N 3. – P. 474-480.
<https://doi.org/10.36740/wlek202303102>

95. Hamzah, D. N. Immune response in patients infected with helicobacter pylori and host interactions that influence pathogenesis in Al-Najaf City, Iraq / D. N. Hamzah, A. A. Aljanaby // *International Journal of Pharmaceutical Research*. – 2020. – Vol. 12, N 3. – P. 901-911. <https://doi.org/10.31838/IJPR/2020.12.03.139>

96. Helicobacter pylori infection / P. Malfertheiner, M. C. Camargo, E. El-Omar [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2023. – Vol. 9, N 1. – P. 19.
<https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8>

97. Helicobacter pylori virulence genes / A. Šterbenc, E. Jarc, M. Poljak, M. Homan // *World J. Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 25, N 33. – P. 4870-4884.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4870>

98. Helicobacter pylori seroprevalence in six different ethnic groups living in Amsterdam: The HELIUS study / C. J. Alberts, R. Jeske, C. de Martel [et al.] // *Helicobacter*. – 2020. – Vol. 25, N 3. – e12687. <https://doi.org/10.1111/hel.12687>

99. Helicobacter pylori infections in Ethiopia; prevalence and associated factors: a systematic review and meta-analysis / A. Melese, C. Genet, B. Zeleke, T. Andualem // *BMC Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 8. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0927-3>

100. Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA genotypes in dyspeptic patients from southwestern region, Saudi Arabia: Distribution and association with clinical outcomes and histopathological changes / M. Akeel, A. Shehata, A. Elhafey [et al.] // *BMC Gastroenterol*. – 2019. – N 19. – P.16. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0934-z>

101. Helicobacter genus in the intestine and liver of stray cats: the molecular, histopathological, and immunohistochemical study / B. Elyasi, A. Rezaie, N. Moori Bakhtiari, B. Mosallanejad // *Braz. J. Microbiol*. – 2020. – Vol. 51, N 4. – P. 2123-2132. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00359-1>

102. Helicobacter pylori infection in children: Should it be carefully assessed? / D. Ortiz-Princz, G. Daoud, A. Salgado-Sabel, M. E. Cavazza // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2016. – N 20. – P. 1798-1813.

103. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword / A. A. Mentis, M. Boziki, N. Grigoriadis, A. G. Papavassiliou // *Cell Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76, N 13. – P. 2477-2486. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03044-1>

104. *Helicobacter pylori*: friend or foe? / S. D. Malnick, E. Melzer, M. Attali [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – N 20. – P. 8979-8985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8979>

105. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases / A. Gravina, R. M. Zagari, C. De Musis [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, N 29. – P. 3204-3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>

106. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study / H.-K. Huang, J. H. Wang, W. Y. Lei [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2018. – Vol. 47. – P. 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.331>

107. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations / M. L. Cordeiro Santos, B. B. de Brito, F. A. da Silva [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, N 28. – P. 4076-4093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4076>

108. *Helicobacter pylori*: A Possible Risk Factor for Bone Health / Y. H. Chung, J. S. Gwak, S. W. Hong [et al.] // *Korean J. Fam. Med.* – 2015. – Vol. 36, N 5. – P. 239-244. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2015.36.5.239>

109. *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Dysbiosis of Gut Microbiome in Children with Gastritis / L. Yang, J. Zhang, J. Xu [et al.] // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 375. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00375>

110. *Helicobacter pylori*-derived heat shock protein 60 increases the induction of regulatory T-cells associated with persistent infection / W. T. Hsu, S. Y. Ho, T. Y. Jian [et al.] // *Pathog.* – 2018. – Vol. 119. – P. 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.016>

111. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of rat gastric parietal cells / B. Neu, P. Randlkofer, M. Neuhofer [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 309-318.

112. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin / P. Mantero, G. S. Matus, R. E. Corti [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, N 3. – P. 397-407. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i3.397>

113. Helicobacter pylori, клиническое значение и принципы диагностики / Д. С. Бордин, М. И. Шенгелия, В. А. Иванова, И. Н. Войнован // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11, № 1-40. – С. 119-129. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-119-129>

114. Higher response with bone mineral density increase with monthly injectable ibandronate 1 mg compared with oral risedronate in the MOVER study / T. Nakano, M. Yamamoto, J. Hashimoto [et al.] // J. Bone Miner Metab. – 2016. – Vol. 34, N 6. – P. 678-684. <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0717-8>

115. Hu, Y. Novel and effective therapeutic regimens for Helicobacter pylori in an era of increasing antibiotic resistance / Y. Hu, Y. Zhu, N. H. Lu // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2017. – Vol. 5, N 7. – P. 168. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00168>

116. Impaired skeletal health in patients with chronic atrophic gastritis / K. M. Aasarød, M. P. Mosti, A. K. Stunes [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51. – P. 774-781. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1141317>

117. Increased Risk of Osteoporosis in Patients With Peptic Ulcer Disease / C.-H. Wu, Y. C. Tung, C. Y. Chai [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – e3309. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003309>

118. Infection by CagA-Positive Helicobacter pylori Strains and Bone Fragility: A Prospective Cohort Study / L. Gennari, D. Merlotti, N. Figura [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2021. – Vol. 36., N 1. – P. 80-89. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4162>

119. Interleukin-17C in Human Helicobacter pylori Gastritis / S. Tanaka, H Nagashima, M. Cruz [et al.] // Infect Immun. – 2017. – Vol. 85, N 10. – e00389-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00389-17>

120. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? / A. L. Betesh, C. A. Santa Ana, J. A. Cole, J. S. Fordtran // Am. J. Clin. Nutr. – 2015. – Vol. 102. – P. 9-19. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097394>

121. Is there an association between peptic ulcer disease and osteoporosis: a systematic review and cumulative analysis / S. Zhao, L. Ding, Q. Xie [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 33, N 1. – P. 9-16. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001981>

122. Kao, C. Y. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis / C. Y. Kao, B. S. Sheu, J. J. Wu // *Biomed. J.* – 2016. – N 39. – P. 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.06.002>

123. Kim, A.-S. Atrophic Gastritis as a Risk Factor for Bone Loss in Premenopausal Women in Their 40s: A Retrospective Cohort Study / A.-S Kim, H.-J. Ko // *Calcif. Tissue Res.* – 2018. – Vol. 104. – P. 34-41. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0473-6>

124. Lehours, P. Review: *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines / P. Lehours, R. L. Ferrero // *Helicobacter.* – 2019. – Vol. 24, N 1. – e12644. <https://doi.org/10.1111/hel.12644>

125. Li, J. H. *pylori* the Latent Human Pathogen or an Ancestral Commensal Organism / J. Li, G. I. Perez-Perez // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 3, N 9. – P. 609. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00609>

126. Lin, S. C. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Osteoporosis in Elderly Taiwanese Women with Upper Gastrointestinal Diseases: A Retrospective Patient Record Review / S. C. Lin, M. Koo, K. W. Tsai // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2014. – P. 14756. <https://doi.org/10.1155/2014/814756>

127. Magnitude of *Helicobacter pylori* among Dyspeptic Patients Attending at University of Gondar Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia / D. Kasew, A. Abebe, U. Munea [et al.] // *Ethiop. J. Health Sci.* – 2017. – Vol. 27, N 6. – P. 571-580. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v27i6.2>

128. Malfertheiner, P. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management / P. Malfertheiner M. Venerito, C. Schulz // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 16, N 4. – P. 605-615. <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0209-8>

129. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach

(MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 / P. Pimentel-Nunes, D. Libânio, R. Marcos-Pinto [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51, N 4. – P. 365-388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>

130. New horizons in treatment of osteoporosis / O. Tabatabaei-Malazy, P. Salari, P. Khashayar, B. Larijani // *Daru*. – 2017. – Vol. 25, N 2. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/s40199-017-0167-z>

131. Nweneka, C. V. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels – a systematic review / C. V. Nweneka, A. M. Prentice // *BMC Gastroenterol*. – 2011. – N 11. – P. 7. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-7>

132. Ono, T. Recent advances in osteoclast biology / T. Ono, T. Nakashima // *Histochem. Cell Biol*. – 2018. – Vol 149, N 4. – P. 325-341. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1636-2>

133. Overlapping cytokines in H. pylori infection and gastric cancer: A tandem meta-analysis / B. Yu, L. Xiang, M. P. Peppelenbosch, G. M. Fuhler // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 15, N 14. – P. 1125658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125658>

134. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection / B. B. De Brito, F. A. da Silva, A. S. Soares [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2019. – N 25. – P. 5578-5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>

135. Prevalence of Helicobacter pylori infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany – a region at intermediate risk for gastric cancer / C. Franck, A. Hoffmann, A. Link [et al.] // *Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 55, N 7. – P. 653-656. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106311>

136. Prevalence of Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance profile in Armenia / M. Gemilyan, G. Hakobyan, L. Benejat [et al.] // *Gut Pathog*. – 2019. – Vol. 8, N 11. – P. 28. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0310-0>

137. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients / H. Dabiri, F. Jafari, K. Baghaei [et al.] // *Microb. Pathog*. – 2017. – Vol. 105. – P. 226-230.

<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.02.018>

138. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Dyspeptic Patients in Andkhoy Afghanistan / M. H. Hamrah, M. S. Hamrah, M. Hassan Hamrah [et al.] // *J. Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2017. – Vol 18, N 11. – P. 3123-3127. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.11.3123>

139. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in southwest China: a study of health examination participants based on 13C-urea breath test / J. Liu, Y. Wang, Q. Zhao [et al.] // *Turk J Med Sci.* – 2017. – Vol. 47, N 5. – P. 1456-1462. <https://doi.org/10.3906/sag-1605-149>

140. Prevalence, antibiotic resistance, and MLST typing of *Helicobacter pylori* in Algiers, Algeria / N. Raaf, W. Amhis, H. Saoula [et al.] // *Helicobacter.* – 2017. – Vol. 22, N 6. <https://doi.org/10.1111/hel.12446>

141. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection, Its Virulent Genotypes, and Epstein-Barr Virus in Peruvian Patients With Chronic Gastritis and Gastric Cancer / C. A. Castaneda, M. Castillo, I. Chavez [et al.] // *J. Glob. Oncol.* – 2019. – N 5. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00122>

142. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in male patients with osteoporosis and controls / N. Figura, L. Gennari, D. Merlotti [et al.] // *Am. J. Dig. Dis.* – 2005. – Vol. 50. – P. 847-852. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2651-4>

143. Prevalence and Potential Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection among Asymptomatic Individuals in Kazakhstan / L. Mežmale, I. Polaka, D. Rudzite [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2021. – Vol. 22, N 2. – P. 597-602. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.2.597>

144. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions / A. Savoldi, E. Carrara, D. Y. Graham [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 155, N 5. – P. 1372-1382.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>

145. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis / B. Li, X. Lan, L. Wang [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2020. – Vol. 142. – P. 104075.

<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104075>

146. Quaglia, N. C. Helicobacter pylori: A foodborne pathogen? / N. C. Quaglia, A. Dambrosio // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, N 31. – P. 3472-3487. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3472>

147. Relationship between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis / W. Taiwu, X. Li, Q. Zhang [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol 9, N 6. – P. 027356. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027356>

148. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study / S. Massironi, F. Cavalcoti, A. Zilli [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2018. – Vol 18, N 1. – P. 172. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0901-0>

149. Reshetnyak, V. I. Significance of dormant forms of Helicobacter pylori in ulcerogenesis / V. I. Reshetnyak, T. M. Reshetnyak // J. World Gastroenterol. – 2017. – Vol. 21, N 23. – P. 4867-4878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4867>

150. Reshetnyak, V. I. Helicobacter pylori: Commensal, symbiont or pathogen? / V. I. Reshetnyak, A. I. Burmistrov, I. V. Maev // World J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, N 7. – P. 545-560. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i7.545>

151. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with Helicobacter pylori? / D. Asaoka, A. Nagahara, Y. Shimada [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. – 2015. – Vol. 6, N 11. – P. 381-391. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S80647>

152. Risk of gastric cancer in Helicobacter pylori infection in a 15-year follow-up / I. Vohlonen, E. Pukkala, N. Malila [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51. – P. 1159-1164. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1183225>

153. Robinson, K. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases / K. Robinson, J. C. Atherton // Annu. Rev. Pathol. – 2021. – Vol. 16. – P. 123-144. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-032520-024949>

154. Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism / F. Franceschi, T. Annalisa, D.R. Teresa [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28, N 20. – P. 12809-17. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12809>

155. Sabry, M. A. Evidence of Zoonotic Transmission of Helicobacter canis

Between Sheep and Human Contacts / M. A. Sabry, K. A. Abdel-Moein, A. Seleem // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2016. – Vol. 16, N 10. – P. 650-653. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.1994>

156. Seo, G. H. Osteoporosis and fracture after gastrectomy for stomach cancer: A nationwide claims study / G. H. Seo, H. Y. Kang, E. K. Choe // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97. – e0532. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010532>

157. Serologically Determined Gastric Mucosal Condition Is a Predictive Factor for Osteoporosis in Japanese Men / S. Mizuno, D. Matsui, I. Watanabe [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60. – P. 2063-2069. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-35761>

158. Sero-prevalence of *Helicobacter pylori* CagA immunoglobulin G antibody, serum pepsinogens and haemoglobin levels in adults / K. Muhsen, R. Sinnreich, G. Beer-Davidson [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 17616. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35937-9>

159. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review / L. Feng, M. Y. Wen, Y. J. Zhu [et al.] // *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23, N 3. – e880-893. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000191>

160. Study of the *oipA* genetic diversity and EPIYA motif patterns in *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains from Venezuelan patients with chronic gastritis / K. Torres, E. Valderrama, M. Sayegh [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2014. – N 76. – P. 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.09.006>

161. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to *Helicobacter pylori* at the interface between pathogenicity and symbiosis / B. Kronsteiner, J. Bassaganya-Riera, C. Philipson [et al.] // *Gut Microbes.* – 2016. – Vol. 7, N 1. – P. 3-21. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1116673>

162. Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter* Consortium. Application of *H. pylori* stool antigen test to survey the updated prevalence of *H. pylori* infection in Taiwan / M. J. Chen, Y. J. Fang, M. S. Wu [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35, N 2. – P. 233-240. <https://doi.org/10.1111/jgh.14828>

163. Taiwan Gastrointestinal Disease *Helicobacter* Consortium. Systematic Review

with Meta-Analysis: Concomitant Therapy vs. Triple Therapy for the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / M. J. Chen, C. C. Chen, Y. N. Chen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, N 10. – P. 1444-1457. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0217-2>

164. Tataru, M. R. Bone mineral density changes of lumbar spine and femur in osteoporotic patient treated with bisphosphonates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB): Case report / M. R. Tataru, W. Krupski, B. Majer-Dziedzic // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, N 41. – e8178. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008178>

165. The Association between Serum Vitamin D Levels and *Helicobacter pylori* / A. Shafrir, M. Shauli-Aharonov, L. H. Katz [et al.] // *Nutrients*. – 2021. - Vol.13 - № 1. – P. 278. <https://doi.org/10.3390/nu13010278>.

166. The influence of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* / O. Yildirim, T. Yildirim, Y. Seckin [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26, N 9. – P. 1377-1381. <https://doi.org/10.17219/acem/65430>

167. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other risk factors among Mongolian dyspeptic patients who have a high incidence and mortality rate of gastric cancer / O. Khasag, G. Boldbaatar, T. Tegshee [et al.] // *Gut Pathog.* – 2018. – Vol. 10. – P. 14. <https://doi.org/10.1186/s13099-018-0240-2>

168. Vitamin D deficiency and risk of *H. pylori* infection in older adults: a cross-sectional study / D. M. Surmeli, Z. G. Surmeli, R. Bahsi [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2019. – Vol. 31, N 7. – P. 985-991. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1039-1>

169. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential / W. Dankers, E. M. Colin, J. P. van Hamburg, E. Lubberts // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>

170. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2016. – Vol. 96, N 1 – P. 365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

171. Weitzmann, M. N. Bone and the Immune System / M. N. Weitzmann // *Toxicol. Pathol.* – 2017. – Vol 45, N 7. – P. 911-924.

<https://doi.org/10.1177/0192623317735316>

172. Wu, J.-Y. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal / J.-Y. Wu, L. Yi-Chia, D. Y. Graham // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 17-24. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1542299>