

Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії

І. В. Кошурба^{1,2,А-D}, Ф. В. Гладких^{1,3,В,С,Е}, М. О. Чиж^{1,В,Е,Ф}

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, ²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна, ³ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*, кларитроміцин, інгібітори протонної помпи, кріоекстракт плаценти.

Key words:

peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, clarithromycin, proton pump inhibitors, placenta cryoextract.

Надійшла до редакції /
Received: 25.04.2023

Після доопрацювання /
Revised: 08.05.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 11.05.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
koshurba@gmail.com

Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі. У 2019 році вони призвели до понад 2,56 млн летальних випадків. В Україні смертність від хвороб органів травлення зафіксована як одна з найвищих у світі, а провідне місце в загальній структурі захворювань органів травлення посідає виразкова хвороба (ВХ).

Мета роботи – узагальнити сучасні відомості про етіологію та патогенез ВХ, охарактеризувати сучасні підходи до лікування пацієнтів із ВХ і перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких наведено відомості про етіологію, патогенез та підходи до лікування ВХ.

Результати. Стандартна антихелікобактерна терапія першої лінії передбачає призначення інгібітора протонної помпи та двох антибіотиків: кларитроміцину та амоксициліну або метронідазолу. Перспективний напрям у лікуванні ВХ – застосування засобів біологічної терапії. За даними літературних джерел, профілактичне застосування кріоекстракту плаценти при індометациновому ураженні шлунка чинить противиразкову дію на рівні 69,1 %, при ураженні шлунка диклофенаком натрію – 92,1 %. Крім того, цей кріоекстракт може нівелювати гастротоксичну дію ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену, стресового чинника та хімічних ульцерогенів.

Висновки. Актуальними залишаються питання щодо клітинної терапії, яку можна було б впровадити в практику у клінічно значущих обсягах. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії в гастроентерології є застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, отриманих із фетоплацентарного комплексу.

Сучасні медичні технології. 2023. № 2(57). С. 58-66

Modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease and prospects for the use of biological therapy

I. V. Koshurba, F. V. Hladkykh, M. O. Chyzh

Digestive diseases are the sixth leading cause of death in the world and accounted for more than 2.5 million deaths in 2019. In Ukraine, mortality from diseases of the digestive system is recorded as one of the highest in the world, and the leading place in the general structure of diseases of the digestive system is occupied by peptic ulcer disease (PUD).

The aim of the study. Summarize current information on the etiology and the pathogenesis of PUD and characterize modern approaches to the treatment of patients with PUD and the prospects of biological therapy.

Materials and methods. Publications were selected based on the PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar databases, which covered information on the etiology, pathogenesis, and approaches to the treatment of PUD.

Results. Standard first-line anti-*Helicobacter* therapy consists of a proton pump inhibitor and two antibiotics, such as clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. A promising direction in the treatment of PUD is the use of biological therapy. According to literature sources, the prophylactic use of cryoextract of the placenta in indomethacin gastric lesions has an anti-ulcer effect at the level of 69.1 % and 92.1 % in diclofenac sodium gastric lesions. In addition, the specified cryoextract is capable of leveling the gastrototoxic effect of acetylsalicylic acid, ibuprofen, stress factor and chemical ulcerogens.

Conclusions. Today, there is a great need for cell therapy that could be put into practice in clinically relevant volumes. The most promising directions of biological therapy in gastroenterology are considered to be the use of mesenchymal stem cells and agents obtained from the fetoplacental complex.

Modern medical technology. 2023;(2):58-66

Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі (в Україні – третьою з п'яти основних причин, згідно з висновками з дослідження Global Burden of Disease (Глобального тягаря захворювань) за 2019 рік). Загалом же в 2019 році вони призвели до 2,56 млн летальних випадків. Смертність від хвороб органів травлення в населення України була зафіксована як одна з найвищих у світі. У національному масштабі в 1990 році зафіксовано 16 845 смертей, що становило 2,7 % від загальної кількості. У 2019 році цей показник збільшився майже вдвічі – зафіксовано 30 239 випадків, що становить 4,3 % від загальної кількості [1].

За даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (K00–K93, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, із них 11 976 – летальні.

Мета роботи

Узагальнити сучасні відомості про етіологію і патогенез виразкової хвороби, охарактеризувати сучасні підходи до лікування пацієнтів із виразковою хворобою та перспективи біологічної терапії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали і методи дослідження

Підбір праць здійснено за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), опублікованих у період 2013–2023 рр., у яких наведено відомості про етіологію, патогенез та підходи до лікування виразкової хвороби (ВХ).

На першому етапі здійснили пошук літературних джерел за ключовими словами: виразкова хвороба шлунка, ерадикація *Helicobacter pylori*, противиразкові лікарські засоби, біологічна терапія виразкової хвороби, кріоконсервованний екстракт плаценти. На другому етапі вивчили резюме статей та виключили публікації, що не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчили повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям залучення в список літератури та релевантність досліджень.

Результати

ВХ посідає провідне місце у загальній структурі захворювань органів травлення: поширеність цієї

патології в загальній популяції на сьогодні становить 5,0–10,0 %, а смертність коливається від 6,0 до 9,7 випадку на 100 тис. населення [2,3]. Протягом останніх десятиліть спостерігають тенденцію до зниження захворюваності на ВХ, що зумовлено з'ясуванням ролі інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у її розвитку, проте частота ускладнень ВХ не характеризується пропорційністю аналогічної тенденції [4].

В основі ВХ – пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) з формуванням дефекту, який поширюється на підслизову або власну м'язову пластинку та локалізується переважно в шлунку або проксимальному відділі дванадцятипалої кишки [5]. Огляд епідеміології ускладнень ВХ засвідчив, що виразкова кровотеча є найпоширенішим ускладненням. Частота кровотеч виразкової етіології в загальній популяції становить від 0,02 % до 0,06 %, із середньозваженою 30-денною смертністю на рівні 8,6 %. Частота перфорації виразкової етіології коливається від 0,004 % до 0,014 % із середньозваженою за розміром вибірки 30-денною смертністю 23,5 %. Хоча перфорацію діагностують рідше, при співвідношенні «перфорація : кровотеча» приблизно 1:6 вона є найпоширенішим показанням до екстреної операції та є причиною майже 40,0 % усіх смертей, пов'язаних із ВХ [6,7].

До факторів ризику розвитку ВХ належать інфікування *H. pylori*, стать (чоловіки > жінки), генетична схильність (успадковується збільшена кількість парієтальних клітин), гіперпродукція пепсиногену, гастрину, підвищена чутливість парієтальних клітин до гастрину, група крові (0⁺), Rh⁺, зменшення активності $\alpha 1$ -антитрипсину, α_2 -макроглобуліну, дефіцит глікопротеїнів, дефіцит секреторного імуноглобуліну А, дефіцит лужної фосфатази, холінестерази, розлади моторики гастродуоденальної зони (підвищений тонус *n. vagus*), куріння, психоемоційні стресові стани, розлади харчової поведінки, вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), глюкокортикостероїдів, резерпіну, дефіцит харчування, вікове зниження рівня простагландинів (ПГ) тощо [7,8].

Зазначені фактори спричиняють зниження захисних властивостей СОШ. Так, дефіцит ПГ порушує секрецію цитопротективних бікарбонатів і знижує кровообіг у СО, поліморфізм гена інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) зумовлює зниження його продукції в СОШ [9–11]. Зміст основних теорій патогенезу ВХ [12–17] наведено у таблиці 1.

Зростання поширеності та вірулентності інфекції *H. pylori* наприкінці XIX ст. вважають одним із чинників збільшення захворюваності на ВХ саме в той період [29]. *H. pylori* – грамнегативна спіральна мікроаерофільна бактерія, що колонізує антральний відділ і тіло шлунка,

Таблиця 1. Основні теорії патогенезу ВХ

Теорія	Дослідник	Зміст теорії
Теорія циркуляції	John Hunter, 1772 [18]	Шлункова кислота нейтралізується шляхом постійної циркуляції лужної крові в тканинах
Теорія ішемії	Rudolf Virchow, 1853 [19]	Наявність або відсутність у СОШ кінцевих артерій, спазм чи тромбоз яких є причиною локалізованої виразки
Теорія травлення	Heinrich Quincke, 1882 [20]	ВХ спричинена протеолітичною дією пепсину та корозійною дією шлункової кислоти
Немає кислоти – немає виразки	Dragutin Schwartz, 1910 [21]	Гіперсекреція шлункової кислоти є причиною ВХ
Нервова теорія	G. Bergmann, 1913 [22]	Порушення нейромедіаторів у центральній нервовій системі є причиною ВХ
Функціонально-механічна теорія	Ludwig Aschoff, 1918 [23]	Розтирання їжі під час її проходження через вузький пілоричний відділ шлунка призводить до ВХ
Теорія запалення	Georg Ernst Konjetzny, 1923 [24]	Хронічний гастрит і дуоденіт зумовлюють ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки
Теорія психосоматики	Franz Gabriel Alexander, 1943 [25]	Причиною ВХ є соціальні, психологічні та поведінкові фактори
Теорія стресу	Hans Selye, 1950 [26]	Причиною ВХ є стрес, зумовлений рисами особистості, соціальними та природними подіями
Теорія балансу	H. Shay та D. C. Sun, 1963 [27]	ВХ є результатом дисбалансу захисних і агресивних факторів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту
Кортико-вісцеральна теорія	K. M. Bykov та I. T. Kurtsin, 1966 [28]	Порушення збуджувальних і гальмівних процесів у корі головного мозку є причиною ВХ
Механізм подвійного обмеження	Minoru Oi, 1966 [13]	ВХ являє собою коефіцієнт результатів анатомічних факторів і функціональних факторів
Теорія <i>H. pylori</i>	Barry J. Marshal та J. R. Warren, 1988 [31]	ВХ є інфекційним захворюванням, що спричинене <i>H. pylori</i>

виживаючи в суворих умовах за допомогою механізмів кислотостійкості та факторів колонізації: мікроорганізм створює навколо себе осередок кислотонейтралізуючих речовин за допомогою ферменту уреазу [30]. Потенційну роль *H. pylori* у патогенезі ВХ вперше обґрунтували J. R. Warren та D. Marshall у 1983 році [31]. За даними наукової літератури, майже 50,0 % населення світу інфіковано *H. pylori* у СОШ, проте ВХ виникає лише в 10,0–20,0 %. Механізм, за допомогою якого *H. pylori* індукує розвиток різних типів уражень СОШ, до кінця не з'ясований. Інфекція *H. pylori* може призвести до гіпохлоргідрії або гіперхлоргідрії, визначаючи в такий спосіб тип пептичної виразки. Основними медіаторами інфекції *H. pylori* є цитокіни, що пригнічують секрецію парієтальних клітин, проте *H. pylori* може й безпосередньо впливати на α -субодиницю H^+/K^+ -АТФ-ази, активувати сенсорні нейрони пептиду, що пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), пов'язаного з соматостатином, або пригнічують вироблення гастрину, що призводить до посилення секреції гістаміну, а згодом – до збільшення секреції НСІ у шлунку [3]. Варто зазначити, що *H. pylori* має різну поширеність (1,0–90,0 %) навіть у хворих із перфорованими виразками, до того ж, виразки можуть виникати і без інфекції *H. pylori* [7,32]. Хоча лише успішна ерадикація *H. pylori* має першорядне значення для лікування та запобігання рецидивам ВХ, поширеність стійкості до антибактеріальних лікарських

засобів (ЛЗ), яка зростає, зробила це глобальною проблемою.

При раціональному лікуванні загоєння виразки можна досягти у 80,0–90,0 % хворих. Однак більш-менш стійкі результати спостерігають лише у 35,0–40,0 % [33]. Медикаментозне лікування ВХ реалізується здебільшого ЛЗ трьох груп: антисекреторні препарати, ЛЗ для ерадикації *H. pylori*, засоби, що підвищують бар'єрні властивості СОШ. Нині серед антисекреторних препаратів мають широке клінічне застосування блокатори H_2 -рецепторів гістаміну (циметидин, ранітидин, фамотидин), інгібітори протонної помпи (ППІ: омепразол, лансопразол), антациди (альмагель, фосфалюгель, маалокс), антагоністи гастринових рецепторів (проглумід, мілід), адсорбенти (ентеросгель) тощо. До групи ЛЗ для ерадикації *H. pylori* належать препарати колоїдного вісмуту субцитрату (де-нол, гастронорм), похідні нітроїмідазолів (метронідазол), антибактеріальні ЛЗ (амоксицилін, кларитроміцин). До препаратів, які підвищують захисні властивості СОШ, належать стимулятори слизоутворення (карбенексолон), препарати простагландинів і стимулятори їх синтезу (мізопростол, ребаміпід), плівкоутворювальні (сукральфат, де-нол) тощо [3].

До противиразкової терапії також включають широкий спектр ЛЗ, які мають гастропротективну дію: антиоксиданти (мексидол, гіпоксен), репаранти (солкосерил,

актовегін), вітаміни (токоферолу ацетат), спазмолітики (дротаверин, пірензепін), препарати анаболічної дії (метилурацил, месалазин) тощо [34,35].

Для лікування інфекції *H. pylori* розроблено різні комбінації ІПП і протимікробних засобів. Ці режими включають потрійну терапію, квадротерапію, що містить вісмут, послідовну та супутню терапію (квадротерапію без вісмуту). Положення VI Маастрихтського консенсусу (2022 року) передбачають, що ефективність схем лікування має досягати рівня ерадикації щонайменше 80,0 % [36–39]. Якщо рівень ерадикації становить 95,0–100,0 %, то його оцінюють як «А», або відмінний; рівень ерадикації 90,0–95,0 % вважають «В», або хорошим; 85,0–89,0 % розцінюють як «С», або задовільний; 81,0–84,0 % – як «D», або поганий; $\leq 80,0$ % – як «F», або неприйнятний [40].

Перша ефективна антихелікобактерна терапія запропонована в 1980 роках, складалася з комбінації вісмуту, тетрацикліну та метронідазолу, що застосовували протягом двох тижнів [3,44]. Стандартна терапія першої лінії – потрійна терапія, що складається з ІПП і двох антибіотиків (кларитроміцин та амоксицилін або метронідазол), що застосовують протягом 7–14 днів (табл. 2) [3,45–48].

Однак зі зростанням поширеності резистентності до антибіотиків, особливо до кларитроміцину, впродовж 10–15 років спостерігають помітне зниження ефективності потрійної терапії. Ерадикація *H. pylori* має базуватися на тестах на антимікробну чутливість. Оскільки тестування на чутливість часто недоступне в клінічній практиці, то визначення терапії першої лінії має ґрунтуватися на місцевій поширеності резистентності до антибіотиків, а від схеми на основі кларитроміцину слід відмовитися в регіонах, де рівень місцевої резистентності до кларитроміцину перевищує 15,0 % [3,46]. Швидкість ерадикації можна збільшити за допомогою високих доз ІПП і збільшення тривалості до 14 днів [47].

Терапію другої лінії призначають, якщо схема першої лінії не дає результатів; вона не повинна включати метронідазол або кларитроміцин [48]. Потрійна терапія левофлораксацином (ІПП, амоксицилін і левофлораксацин) протягом 14 днів ефективна, забезпечує ерадикацію на рівні 74,0–81,0 % [49]. Якщо пацієнт отримував лікування першої лінії за схемою на основі кларитроміцину, то кращим варіантом лікування є квадротерапія вісмутом із показниками ерадикації 77,0–93,0 % або схема подвійної терапії у високих дозах амоксициліну та ІПП, оскільки *H. pylori* рідко має стійкість до амоксициліну [50]. Незважаючи на розроблені рекомендації щодо визначення правильної схеми лікування, у 5,0–10,0 % хворих діагностують інфекцію, що персистує. Найпоширеніші причини неефективності двох методів лікування – недостатня прихильність або резистентність *H. pylori* до одного або кількох антибіотиків, у цьому разі вкрай рекомендованим є тестування на чутливість [3].

Якщо принаймні три запропоновані варіанти виявилися безуспішними, однією із загальноприйнятих схем

порятунку є потрійна терапія на основі рифабутину (ІПП, рифабутин та амоксицилін) протягом 10 днів із рівнем ерадикації 66,0–70,0 % [51], але слід враховувати побічні ефекти рифабутину: мієлотоксичність, червоні виділення [52].

Рекомендації щодо лікування інфекції *H. pylori* оновлюють кожні 5 років, що знаходить своє відображення у положеннях Маастрихтського консенсусу (Маастрихт I (1996 р.), Маастрихт II (2000 р.) Маастрихт III (2005 р.), Маастрихт IV (2010 р.), Маастрихт V (2016 р.), Маастрихт VI (2022 р.)), та відрізняються в різних географічних регіонах, оскільки рівень резистентності *H. pylori* до амоксициліну, кларитроміцину, метронідазолу, левофлораксацину та інших антибактеріальних ЛЗ різниться територіально [45] (табл. 3).

Зважаючи на географічну різницю за чутливістю до антибактеріальних ЛЗ, запропоновано альтернативні схеми лікування для різних територій: Азіатсько-Тихоокеанського регіону; країн, що розвиваються; Європи та Сполучених Штатів Америки (табл. 4).

Зазначимо, що схеми лікування першої лінії та лікування невідкладної допомоги загалом подібні (табл. 3). Спільними для всіх схем ерадикації *H. pylori* є ІПП. З часу появи омепразолу в 1989 р. ІПП стали основним засобом лікування захворювань, що пов'язані з кислотністю шлунка. Порівняно з попередніми препаратами (блокатори H₂-рецепторів гістаміну, синтетичні аналоги простагландинів і антихолінергічні препарати) ІПП показали постійну переносність пацієнтами, чудову безпеку та загалом кращу здатність пригнічувати кислоту [43]. Проте тривале пригнічення секреції шлункової кислоти ІПП дає змогу мікробним патогенам колонізувати верхні відділи ШКТ, що призводить до підвищення ризику кишкових інфекцій, як-от *Salmonella* та *Campylobacter*, а також позалікарняної пневмонії [41,42].

Саме через побічні ефекти ЛЗ для лікування ВХ викликає зацікавленість можливість застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких є мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини чи рідини (у тому числі кров і плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції [58,59,64,65].

Xianfeng X. et al. експериментально довели терапевтичну ефективність застосування мезенхімальних стромальних клітин (МСК), отриманих із жирової тканини, при гастропатії, індукованій індометацином [60,61]. У дослідженні показано, що введення низькомолекулярної фракції кордової крові (до 5 кДа) тваринам із виразкою, індукованою ацетилсаліциловою кислотою, сприяє модуляції процесів перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у СОШ і прискорює процеси регенерації.

Плацентарну терапію нині застосовують у комплексному лікуванні низки захворювань, а також для прискорення регенерації тканин (з початку ХХ століття). У 1933 році проф. В. П. Філатов запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну

Таблиця 2. Схеми ерадикації *H. pylori* та їхня ефективність [3]

Тип	Тривалість	Ефективність
Перша лінія [41–43]		
Стандартна потрійна терапія: ІПП + два антибіотики (кларитроміцин + метронідазол або амоксицилін)	7–14 днів	70,0–85,0 %
Друга лінія [49,50]		
Вісмутовмісна квадротерапія: ІПП + сіль вісмуту + тетрациклін + метронідазол	14 днів	77,0–93,0 %
Супутня терапія не на основі вісмуту: ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + метронідазол	14 днів	75,0–90,0 %
Потрійна терапія левофлораксацином: ІПП + амоксицилін + левофлораксацин	14 днів	74,0–81,0 %
Режими порятунку [51]		
Потрійна терапія на основі рифабутину: ІПП + рифабутин + амоксицилін	10 днів	66,0–70,0 %

Таблиця 3. Поширеність антибіотикорезистентності *H. pylori* до кларитроміцину, метронідазолу та левофлораксацину за регіонами Всесвітньої організації охорони здоров'я, % (95 % ДІ) [53]

Рік	Амоксицилін	Кларитроміцин	Метронідазол	Левофлораксацин	Кларитроміцин + Метронідазол
Регіон Америки					
2008	–	11 (3–19)	26 (10–42)	–	–
2011	–	9 (2–15)	21 (13–33)	11 (5–16)	–
2016	8 (3–13)	20 (12–28)	29 (0–59)	19 (11–27)	–
Регіон Східного Середземномор'я					
2008	–	29 (18–39)	57 (47–68)	12 (4–20)	2 (0–5)
2011	–	25 (12–38)	67 (56–68)	32 (12–51)	20 (4–37)
2016	14 (10–18)	32 (24–41)	60 (49–71)	24 (6–41)	14 (8–21)
Європейський регіон					
2008	–	28 (24–32)	38 (33–43)	15 (12–18)	15 (10–20)
2011	–	23 (20–27)	33 (25–40)	13 (9–17)	12 (8–15)
2016	0 (0–0)	28 (25–31)	46 (34–58)	12 (8–15)	23 (11–36)
Регіон Південно-Східної Азії					
2008	–	13 (4–22)	99 (98–100)	–	–
2011	–	0 (0–4)	63 (57–68)	5 (3–11)	–
2016	12 (6–17)	21 (1–42)	53 (30–77)	29 (16–42)	–
Західно-Тихоокеанський регіон					
2008	–	32 (16–47)	52 (29–76)	12 (8–17)	4 (2–6)
2011	–	34 (25–43)	54 (44–64)	16 (13–20)	8 (5–11)
2016	1 (1–1)	35 (30–40)	57 (52–62)	31 (27–36)	14 (11–17)

терапію при пересадці тканин, що дало йому змогу у 1943 році здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогики [60]. Takagi K. et al. встановили, що введення екстракту плаценти при експериментальній ВХ, індукованій оцтовою кислотою, призвело до статистично достовірного ($p < 0,05$) загоєння дефектів СОШ вже на 15 день експерименту [61].

Нині активно досліджують противиразкову активність (ПВА) кріоконсервованого екстракту плаценти

(КЕП), отриманого співробітниками Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання в низькотемпературному середовищі. Це забезпечило першість України серед європейських країн за досвідом кріоконсервування біологічних тканин [65]. Як відомо, плацента є природним «депо» та продуцентом майже всього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують

Таблиця 4. Схеми лікування інфекції *H. pylori* у різних географічних регіонах [J. C. Yang, 2014]

Лінія	Азіатсько-Тихоокеанський регіон [54]	Країни, що розвиваються [55]	Європа [56]	Сполучені Штати Америки [57]
I	Потрійна терапія: ІПП + КЛА + АМО/МЕТ	Потрійна терапія: ІПП + КЛА + АМО/ФУР	Потрійна терапія – режим з ІПП + КЛА	Потрійна терапія: ІПП + КЛА + АМО/МЕТ
	Четверна терапія з ВСМ: ІПП + ВСМ + МЕТ + ТЕТ	Четверна терапія: ІПП + КЛА + АМО + ВСМ/МЕТ або ІПП + ВСМ + МЕТ + ТЕТ	Четверна терапія з ВСМ – при високій стійкості до КЛА	Четверна терапія з ВІС: ВСМ + МЕТ + ТЕТ + РАН
		Послідовна терапія: ІПП + АМО та ІПП + КЛА + НД	Послідовна терапія – при високій стійкості до клари- триміцину	Послідовна терапія: ІПП + АМО та ІПП + КЛА + ТІМ
II	Четверна терапія з ВСМ: ІПП + ВСМ + МЕТ + ТЕТ	Четверна терапія з ВСМ: ІПП + ВІС + ТЕТ + МЕТ/ФУР	Четверна терапія з ВСМ	Четверна терапія з ВІС: ІПП + ТЕТ + ВСМ + МЕТ
	Потрійна терапія з ЛЕВ: ІПП + ЛЕВ + АМО	Потрійна терапія з ЛЕВ: ІПП + ЛЕВ + ВСМ/ФУР/АМО	Потрійна терапія з ЛЕВ	Потрійна терапія з ЛЕВ: ІПП + АМО + ЛЕВ
	Потрійна терапія з РІФ: ІПП + РІФ + АМО			
III	Потрійна терапія з РІФ: ІПП + РІФ + АМО)	Потрійна терапія з ЛЕВ або ФУР: ІПП + АМО + ЛЕВ/РІФ або ІПП + ФУР + ЛЕВ)	Керуючись тестуванням на антимікробну чутливість	

АМО: амоксицилін; **ВСМ:** вісмут; **КЛА:** кларитроміцин; **ФУР:** фуразолідон; **ЛФ:** левофлоксацин; **МТ:** метронідазол; **НД:** нітронідазол; **РАН:** ранітидин; **РІФ:** ріфабутин; **ТЕТ:** тетрациклін; **ТІМ:** тімідазол

внутрішньоутробне зростання та розвиток плода. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонівиділення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів тощо [62–64].

У тканинах плаценти визначають високу активність низки ферментів: дихальних (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталази, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-діафори, сукцинатдегідрогенази, системи гістамін – гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестрерази, факторів згортання крові та фібринолізу тощо. У плаценті відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2, однією з функцій яких є індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформувальний фактор росту стимулює репарацію внаслідок активації МСК і процесів неоваскуляризації [58,59]. До складу препаратів плаценти входить ряд факторів росту (гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колоніестимулювальний (CSF)) і системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів тощо [58,59]. Відомо, що КЕП впливає на органи-мішені, стимулюючи їхнє функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища і стресових чинників, стимулює репаративні властивості клітин при пошкодженнях та захворюваннях різного генезу [58,59].

У дослідженні [58] встановлено, що доповнення схеми лікування подагричного артриту КЕП у пацієнтів

з ожирінням призводить до нормалізації ліпідного та пуринового обмінів. Шепітько К. В. встановив ефективність використання препаратів плаценти в умовах експериментального гострого асептичного перитоніту за результатами патоморфологічних досліджень СО кишківника [62]. Експериментально доведено ефективність застосування КЕП для індукції ефективної суперрегуляції на моделі хронічного запалення яєчників при антифосфоліпідному синдромі, а також для імунізації вагітних [58]. Репін М. В. і співавт. показали здатність КЕП чинити нефропротекторну дію шляхом нормалізації морфофункціонального стану нирок [63].

У низці робіт [66–71] наведено дані експериментальних досліджень щодо ефективності застосування КЕП для послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ, зокрема за комбінованого застосування з дією низьких температур на СОШ. Так, встановлено, що профілактичне введення КЕП при індометациновому ураженні шлунка чинить ПВА на рівні 69,1 % [64]. При ураженні шлунка диклофенаком натрію ПВА КЕП становила 92,1 % [65,69]. У тварин із мелоксикам-індукованою виразкою ПВА становила 100,0 % [66]. Крім того, за даними [67], КЕП може нівелювати ульцерогенну дію ацетилсаліцилової кислоти й ібупрофену. У низці досліджень показано ПВА КЕП при дії стресу та хімічних ульцерогенів, а також гепатозахисну дію цього кріоекстракту [72–75].

Серед біологічних засобів, що використовують у лікуванні ВХ, досліджують ефективність інфліксимабу, який є антитілом до фактора некрозу пухлин (TNF- α). Як відомо, TNF- α – запальний медіатор, що виробляється відповідно до запалення та забезпечує зниження запальних реакцій. Інфліксимаб протидіє цьому процесу, знижуючи кількість TNF- α в організмі та забезпечуючи

зменшення запалення та покращення загоєння виразок [76]. Крім інфліксимабу, є інші біологічні препарати, що можуть бути ефективними під час лікування ВХ: адалімумаб (антитіло до IL-12/23), голімумаб (антитіло до TNF- α), ведолізумаб (антитіло до α 4 β 7 інтегринів) тощо. Кожен із цих препаратів має переваги та недоліки, тому вибір конкретного засобу треба здійснювати, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

Актуальним напрямом біологічної терапії останніми роками стає застосування на тлі ерадикації *H. pylori* пробіотиків для підтримки мікробіоти ШКТ. За даними фахової літератури, приймання пробіотиків під час ерадикації *H. pylori* може зменшувати симптоми та покращувати рівень захисних антитіл у пацієнтів. Зазначимо, що нині є різні види пробіотиків, які можуть відрізнятися за ефективністю під час лікування *H. pylori*. Наприклад, пробіотик *Lactobacillus acidophilus* показаний як ефективний у зниженні інфекційного навантаження *H. pylori*, а *Lactobacillus casei* – пробіотик, що сприяє зменшенню запального процесу та поліпшенню стану СОШ [77–80].

Хоча біологічна терапія є ефективним методом лікування ВХ, вона може супроводжуватись певними побічними ефектами. Один із найсерйозніших – ризик інфекцій, оскільки біологічні препарати можуть пригнічувати імунну систему. Інші можливі побічні ефекти включають розлади ШКТ, головні болі й алергічні реакції. Крім того, біологічна терапія може досить дорого коштувати. Вартість лікування може залежати від типу

біологічного препарату, тривалості лікування та рівня доступності препарату в певній країні.

Висновки

1. Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі та третьою із п'яти основних причин смерті українців. Госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (K00–K93, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 році становила 430 593 випадки серед дорослого населення, з них 11 976 – летальні.

2. Перспективний напрям у лікуванні хворих на виразкову хворобу та патологію печінки – застосування засобів біологічної терапії. Нині актуальною та необхідною є клітинна терапія, яку можна було б впровадити в практику в клінічно значущих обсягах. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії в гастроентерології вважають застосування мезенхімальних стовбурових клітин і засобів, що одержані з фетоплацентарного комплексу.

3. Як потенційний противиразковий засіб заслуговує на увагу кріоекстракт плаценти, що, за даними наукових джерел, є високоактивним модулятором фізіологічних функцій, може нівелювати ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних засобів та має широкий спектр біологічної активності (протизапальна, антиоксидантна, імуномодельовальна, репаративна, нефропротекторна, метаболітотропна, остеотропна, кардіопротекторна тощо).

Відомості про авторів:

Кошурба І. В., аспірант, відділ експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; медичний директор з неонатологічної допомоги, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4595-9245

Гладких Ф. В., PhD, молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків; молодший науковий співробітник групи променевої автології та паліативної медицини відділу радіології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7924-4048

Чиж М. О., канд. мед. наук, старший дослідник, зав. відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-0085-296X

Information about the authors:

Koshurba I. V., MD, PhD-student, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Ukraine.

Hladkykh F. V., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv; Junior Researcher, Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Chyzh M. O., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

References

- [1] Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. doi: 10.1186/s13045-021-01202-2.
- [2] Lanasa A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390:613-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
- [3] Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *J Clin Med.* 2019;8(2):179. doi: 10.3390/jcm8020179.
- [4] Dadfar A, Edna TH. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World J Gastroenterol.* 2020;26(35):5302-13. doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5302.
- [5] Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med.* 2018;115:219-24.
- [6] Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. doi: 10.1186/s13017-019-0283-9.

- [7] Wang A, Yerxa J, Agarwal S, Turner MC, Schroder V, Youngwirth LM, et al. Surgical management of peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg.* 2020;57(2):100728. doi: 10.1016/j.cpsurg.2019.100728.
- [8] Shah SC, Tepler A, Chung CP, Suarez G, Peek RM Jr, Hung A, et al. Host genetic determinants associated with *Helicobacter pylori* eradication treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1443-59. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.043.
- [9] Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells.* 2020;10(1):27. doi: 10.3390/cells10010027.
- [10] Dorr JA, Majolo F, Bortoluzzi L, de Vargas EZ, Silva J, Pasini M, et al. Antitumorogenic potential of the ethanolic extract of *ceiba speciosa* (A. St.-Hil.) ravenna evaluated by *in vitro* and *in vivo* studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15634. doi: 10.3390/ijms232415634.
- [11] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2019;88:1547-65. doi: 10.1152/physrev.00004.2008.
- [12] Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. «Stress» is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Curr Pharm Des.* 2017;23(27):4029-41. doi: 10.2174/1381612823666170622110046.
- [13] Dong SX, Chang CC, Rowe KJ. A collection of the etiological theories, characteristics, and observations/phenomena of peptic ulcers in existing data. *Data Brief.* 2018;19:1058-67. doi: 10.1016/j.dib.2018.05.022.
- [14] Zhang J, Diao P, Zhang L. Intravenous versus oral omeprazole on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective randomized clinical trial protocol. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e25136. doi: 10.1097/MD.00000000000025136.
- [15] Malfertheiner P, Schulz C. Peptic ulcer: Chapter Closed? *Dig Dis.* 2020;38:112-6. doi: 10.1159/000505367.
- [16] Kempenich JW, Sirinek KR. Acid peptic disease. *Surg Clin North Am.* 2018;98(5):933-44. doi: 10.1016/j.suc.2018.06.003.
- [17] Dunlap JJ, Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(5):451-4. doi: 10.1097/SGA.0000000000000478.
- [18] Hollander D. DDS Profile: Daniel Hollander, MD. *Dig Dis Sci.* 2022;67(9):4334-6. doi: 10.1007/s10620-022-07613-6.
- [19] Davenport HW. A history of gastric secretion and digestion: Experimental studies to 1975. New York, NY: Oxford University Press; 1992. 432 p.
- [20] Cozanitis DA. Heinrich Irenaeus Quincke (1842-1922): the Nobel Prize but for the problem of age. *Presse Med.* 2013;42:464-70. doi:10.1016/j.lpm.2012.08.004.
- [21] Fatovic-Ferencic S, Banic M. No acid, no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868-1917), the man ahead of his time. *Dig Dis.* 2011;29(5):507-10. doi: 10.1159/000334384.
- [22] Bergmann G. Ulcus duodeni und vegetatives nerve system. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 1913;50:2374.
- [23] Radomski BM, Šešelja D, Naumann K. Rethinking the history of peptic ulcer disease and its relevance for network epistemology. *Hist Philos Life Sci.* 2021;43(4):113. doi: 10.1007/s40656-021-00466-8.
- [24] Fujimori S. Progress in elucidating the relationship between *Helicobacter pylori* infection and intestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2021;27(47):8040-6. doi: 10.3748/wjg.v27.i47.8040.
- [25] Alexander F. Fundamental concepts of psychosomatic research: psychogenesis, conversion, specificity. *Psychosomatic Medicine.* 1943;5:205-10.
- [26] Danylyak O, Marinets SA, Zayachkivska O. The evolution of stress conception: from Hans Selye to modern achievements. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2016;280:27-40. doi: 10.25040/ntsh2016.01.027.
- [27] Shay H, Sun DC. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer In: Bockus HL. *Gastroenterology.* Philadelphia-London, 1968;1:420-65.
- [28] Armando CS. Cortico-visceral concept of the pathogenesis of ulcerous disease. *Rev Sanid Milit Argent.* 1970;69(1):131-42.
- [29] Fernandez Salazar L, Valle Munoz J. Treating *Helicobacter pylori* infection in the face of growing antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(9):653-4. doi: 10.17235/reed.2019.6575/2019.
- [30] Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med.* 2021;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473.
- [31] FitzGerald R, Smith SM. An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. *Methods Mol Biol.* 2021;2283:1-14. doi: 10.1007/978-1-0716-1302-3_1.
- [32] Hooi JK, Sharmadama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022;53(1):33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
- [33] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):613-29. doi: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- [34] Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231-41. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
- [35] Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. doi: 10.1186/s13017-019-0283-9.
- [36] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [37] Wang J, Cao Y, He W, Li X. Efficacy and safety of bismuth quadruple regimens containing tetracycline or furazolidone for initial eradication of *Helicobacter pylori*. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28323. doi: 10.1097/MD.00000000000028323.
- [38] Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2022;7(1):3-15. doi: 10.1002/jgh3.12843.
- [39] Sun Y, Zhu M, Yue L, Hu W. Multiple bismuth quadruple therapy containing tetracyclines combined with other antibiotics and *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Med.* 2022;11(23):7040. doi: 10.3390/jcm11237040.
- [40] Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;112(2):281-7. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06810-X.
- [41] Spechler SJ. Proton pump inhibitors: what the internist needs to know. *Med Clin North Am.* 2019;103:1-14. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.001.
- [42] Zhang Y, Li J, Chen Z, Liu L, Zhan X, Peng F, et al. Proton pump inhibitor usage associates with higher risk of first episodes of pneumonia and peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2022;44(1):1623-31. doi: 10.1080/0886022X.2022.2129064.
- [43] Kim GH. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver.* 2021;15(5):646-52. doi: 10.5009/gnl20036.
- [44] Siddique O, O'valle A, Siddique AS, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection: An Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. *Am J Med.* 2018;131(5):473-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.024.
- [45] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut.* 2017;66:6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [46] Fallone CA, Chiba N, Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterol.* 2016;151:51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
- [47] Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5578-89. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578.
- [48] Liou JM, Lee YC, Wu MS. Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter* Consortium. Treatment of Refractory *Helicobacter pylori* Infection-Tailored or Empirical Therapy. *Gut Liver.* 2022;16(1):8-18. doi: 10.5009/gnl20330.
- [49] Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion.* 2022;103(1):62-8. doi: 10.1159/000519413.
- [50] Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male united states veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1616-24. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.005.
- [51] Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:177-86. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.

- [52] Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:209-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x.
- [53] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterol.* 2018;155(5):1372-82. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [54] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(10):1587-600. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x.
- [55] World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(5):383-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6.
- [56] Malfertheiner P, Megraud F, Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter study group. management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- [57] Kim SE, Hwang JH. Management of *Helicobacter pylori* Infection: A Comparison between Korea and the United States. *Gut Liver.* 2022;16(4):503-4. doi: 10.5009/gnl210224.
- [58] Holtsev AN, Yurchenko TN, ed. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p.
- [59] Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *J Med Ther.* 2017;1(3):1-6. doi: 10.15761/JMT.1000118.
- [60] Devarampati LJ, Koduganti RR, Savant S, Gullapelli P, Manchala S, Mydukuru A. Role of Placental Extracts in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus.* 2022;14(6):e26042. doi: 10.7759/cureus.26042.
- [61] Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol.* 1969;19(3):418-26. doi: 10.1254/jjp.19.418.
- [62] Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Visn probl biol med.* 2019;4(154):56-61. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61.
- [63] Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, et al. Effect of preliminary introduction of placental cryoextracts of various origins on morphofunctional state of rats' kidneys in acute renal failure. *Experimental and clinical medicine.* 2017;2(75):37-43.
- [64] Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2021;35(2):89-94. doi: 10.2478/cipms-2022-0017.
- [65] Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicinae Naissensis.* 2022;39(1):48-56. doi: 10.5937/afmnai39-33036.
- [66] Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2023;64(1):84-94. doi: 10.25040/ntsh2021.01.08.
- [67] Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach. *Modern Medical Technology.* 2023;1(6):2-8. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.10.
- [68] Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology.* 2021;29(2):127-49. doi: 10.46879/ukroj.2.2021.127-49.
- [69] Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2021;31(4):364-7. doi: 10.15407/cryo31.04.364.
- [70] Hladkykh FV. Evaluation of the therapeutic effect of the combined use of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium in experimental rheumatoid arthritis according to hematological indicators. *Medical science of Ukraine.* 2021;17(3):15-21. doi: 10.32345/2664-4738.3.2021.02.
- [71] Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska Slov Farm.* 2021;70(5):179-85. doi: 10.5817/CSF2021-5-179.
- [72] Chyzh MO, Koshurba IV, Marchenko MM, Hladkykh FV, Belochkina IV. Gender determinism of the effect of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage. *Modern Medical Technology.* 2023;1(56):55-61. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.9.
- [73] Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *Innov Biosyst Bioeng.* 2022;6(2):64-7. doi: 10.20535/ibb.2022.6.2.264774.
- [74] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2022;68(5):25-32. doi: 10.15407/fz68.05.025.
- [75] Koshurba IV. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl₄-induced liver damage. *Modern Medical Technology.* 2022;3(3):46-54. doi: 10.34287/MMT.3(54).2022.9.
- [76] Fujiwara S, Kawamoto A, Motobayashi M, Hibiya S, Takenaka K, Shimizu H, et al. Hemorrhagic gastric ulcer in a patient with Behcet's disease successfully treated with infliximab. *DEN Open.* 15;3(1):e196. doi: 10.1002/deo2.196.
- [77] Wang Z, Xiao X, Huang Z, Chen X, Yang S, Nan J. Effects of probiotics on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter.* 2021;26(1):e12760. doi: 10.1111/hel.12760.
- [78] Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309.
- [79] Bai X, Zhu M, He Y, Wang T, Tian D, Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol.* 2022;204(12):692. doi: 10.1007/s00203-022-03314-w.
- [80] Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, Vasquez Lopez ME, et al. The efficacy of pprobiotics in the management of *Helicobacter Pylori*: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(12):e20483. doi: 10.7759/cureus.20483.