

Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

А.М. Велиев, И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, А.В. Заборовский, Е.Г. Лобанова, Л.Г. Бектемирова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценка эффективности и безопасности квадротерапии без препаратов висмута (одномоментная терапия) у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в рамках сравнительного исследования в российской популяции пациентов.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое включено 210 пациентов с неосложненной *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка/двенадцатиперстной кишки. В процессе рандомизации пациенты разделены на три равные группы ($n=70$) в зависимости от назначаемой 10-дневной схемы эрадикационной терапии (ЭТ): первая группа получала классическую тройную схему (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и кларитромицин 500 мг 2 раза в день); вторая группа получала квадротерапию с препаратами висмута (омепразол 20 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день); третья группа получала квадротерапию без препаратов висмута (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 2 раза в день). Диагностика инфекции *H. pylori* при скрининге и контроле эрадикации осуществлялась при помощи быстрого уреазного теста биоптата и дыхательной тест-системы. Контроль эффективности ЭТ микроорганизма производился не ранее чем через 4 нед после проведенного лечения. На протяжении курса терапии проводилась оценка частоты развития побочных явлений при помощи специального опросника.

Результаты и обсуждение. Эффективность тройной терапии составила 72,8% (ИТ; 95% ДИ 62,17–83,54) и 78,4% (ПП; 95% ДИ 68,19–88,72); квадротерапии с препаратом висмута – 80,0% (ИТ; 95% ДИ 70,39–89,6) и 84,8% (ПП; 95% ДИ 75,96–93,73); квадротерапии без препарата висмута – 84,2% (ИТ; 95% ДИ 75,54–93,02) и 92,1% (ПП; 95% ДИ 85,43–98,94). Квадротерапия без препарата висмута оказалась достоверно эффективнее классической тройной терапии в выборке ПР ($p=0,044883$). При статистическом анализе отмечались тенденции к снижению эффективности ЭТ у пациентов, использовавших антибиотикотерапию в анамнезе (ОШ 0,4317; 95% ДИ 0,1776–1,049), и у лиц с генотипом быстрого метаболизма – *CYP2C19*1/*1* (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,005848–2,4624). Частота побочных явлений при применении тройной терапии составила 18,5% (95% ДИ 9,23–27,91), при использовании квадротерапии с препаратом висмута – 20,0% (95% ДИ 10,39–29,6), а при применении квадротерапии без препаратов висмута – 24,2% (95% ДИ 13,98–34,58).

Заключение. Проведенное проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало высокую эффективность квадротерапии без препарата висмута в рамках эрадикации инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, квадротерапия без препарата висмута, одномоментная терапия.

Для цитирования: Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Терапевтический архив. 2019;91(8): 28–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000382

The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease

A.M. Veliev, I.V. Maev, D.N. Andreev, D.T. Dicheva, A.V. Zaborovskii, E.G. Lobanova, L.G. Bektemirova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of quadrupletherapy without bismuth (concomitant therapy) in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer and duodenal ulcer in the framework of a comparative research in the population of patients in Russia.

Materials and methods. A prospective randomized trial was conducted, which included 210 patients with *H. pylori*-associated gastric/duodenal ulcer without complications. During the process of randomization, the patients were divided into three equal groups ($n=70$) depending on the prescribed 10-day scheme of eradication therapy (ET): the first group received the classic triple scheme (Omeprazole 20 mg 2 times a day, Amoxicillin 1000 mg 2 times a day and Clarithromycin 500 mg 2 times a day); the second group received quadruple therapy with bismuth drugs (Omeprazole 20 mg 2 times a day, Tetracycline 500 mg 4 times a day, Metronidazole 500 mg 3 times a day, Bismuth subcitrate potassium 120 mg 4 times a day); the third group received quadruple therapy without bismuth – concomitant therapy (Omeprazole 20 mg 2 times a day, Amoxicillin 1000 mg 2 times a day, Clarithromycin 500 mg 2 times a day and Metronidazole 500 mg 2 times a day). Diagnostics of *H. pylori* infection during screening and control of eradication was carried out via the fast urease biopsy sample test and urea breath test system. Control of the effectiveness of ET of the microorganism was carried out not earlier than 4 weeks after the end of the treatment. During the course of therapy, the frequency of development of side effects was assessed using a special questionnaire.

Results and discussion. The effectiveness of triple therapy was 72.8% (ITT; 95% CI of 62.17–83.54) and 78.4% (PP; 95% CI 68.19–88.72); quadruple therapy with the preparation of bismuth – 80.0% (ITT; 95% CI 70.39–89.6) and 84.8% (PP; 95% CI, 75.96–93.73); quadruple therapy without bismuth – concomitant therapy – 84.2% (ITT; 95% CI 75.54–93.02) and 92.1% (PP; 95% CI 85.43–98.94). Quadruple therapy without bismuth was reliably more effective than the classical triple therapy in the PP selection ($p=0.044883$). Statistical analysis showed a tendency to poorer effectiveness of ET in patients who had previously used antibiotic therapy (OR 0.4317; 95% CI 0.1776–1.049), and in individuals with a rapid metabolism genotype – *CYP2C19*1/*1* (OR 0.12; 95% CI 0.005848–2.4624). The frequency of development of side effects during the use of triple therapy was 18.5% (95% CI of 9.23–27.91), when using quadruple therapy with bismuth – 20.0% (95% CI 10.39–29.6), and with the use of quadruple therapy without bismuth – concomitant therapy – 24.2% (95% CI 13.98–34.58).

Conclusion. This prospective randomized study demonstrated the high efficiency of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the framework of eradication of *H. pylori* infection in Russia.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, quadruple therapy without bismuth, concomitant therapy

For citation: Veliev A.M., Maev I.V., Andreev D.N., et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (8): 28–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000382

ДИ – доверительный интервал
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ОШ – отношение шансов
ЭТ – эрадикационная терапия

ITT (intention-to-treat) – все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов
PP (per-protocol) – пациенты, полностью завершившие курс лечения «по протоколу»

Введение

На сегодняшний день достоверно известно, что *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – это грамотрицательные микроаэрофильные спиралевидные бактерии, инфицирование которыми может привести к развитию ряда заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Хронический гастрит на фоне инфекции *H. pylori* развивается у всех инфицированных лиц, и в дальнейшем имеется риск трансформации в другие патологии, нередко ассоциированные с осложненным течением, включая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому и аденокарциному желудка [1, 3, 4]. Риск развития каждого конкретного заболевания зависит как от профиля вирулентности штамма *H. pylori*, так и от молекулярно-генетических особенностей макроорганизма [2, 5].

Актуальность значения инфекции *H. pylori* для современной клинической медицины определяется широким распространением данного патогена в мировой популяции [1, 3, 5]. Согласно двум последним метаанализам, опубликованным в 2017 и 2018 гг., глобальная распространенность инфекции *H. pylori* составляет 44,3–45,4% [6, 7]. В Российской Федерации распространенность инфекции варьирует от 65 до 91,7%, при этом наиболее высокие показатели инфицированности регистрируются в мегаполисах страны [8–10].

На настоящий момент вопросы лечения инфекции *H. pylori* и ассоциированных заболеваний остаются наиболее актуальными в современной клинической гастроэнтерологии [11]. Учитывая роль эрадикационной терапии (ЭТ) в профилактике формирования предраковых изменений желудка, современными консенсусными рекомендациями (консенсус Маастрихт V 2015 г.; Торонтский консенсус 2016 г.; рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов 2017 г.) регламентируется назначение лечения всем инфицированным пациентам [12–14]. Важно отметить, что, с учетом роста антибиотикорезистентности микроорганизма, в настоящее время отмечается тенденция к снижению эффективности классических схем ЭТ, применяемых в качестве терапии первой линии [15, 16]. Так, согласно последним

метаанализам, эффективность тройной схемы ЭТ находится на уровне около 69–77%, а квадротерапии с препаратами висмута – на уровне 77,6–78,3% [17–20]. Анализируя последние отечественные работы в этом направлении, можно сделать вывод, что в России наблюдается аналогичная ситуация [21–25]. Учитывая данный негативный тренд, отмечающийся во всем мире, в современных европейских и североамериканских консенсусах предложено использовать альтернативную схему первой линии – квадротерапию без препаратов висмута [ингибиторы протонной помпы (ИПП) + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол] в тех регионах, где отмечается низкий уровень эрадикации с использованием классической тройной терапии [12–14]. Действительно, согласно нескольким метаанализам, эффективность этого протокола ЭТ высока и составляет 86,7–88% [26, 27]. Недавний метаанализ, обобщивший результаты 23 рандомизированных контролируемых исследований, показал достоверное преимущество в эффективности квадротерапии без препаратов висмута в сравнении с классической тройной терапией [отношение шансов (ОШ) 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–1,21; $p < 0,001$] [28]. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты, продемонстрированные в зарубежных исследованиях, профиль эффективности и безопасности данной схемы ЭТ в Российской Федерации остается неизвестным, так как крупных проспективных работ в этом направлении не проводилось. Таким образом, с учетом невозможности прямой экстраполяции результатов зарубежных исследований на популяцию российских пациентов, перспективно оценить эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута в нашей стране в рамках проспективного рандомизированного сравнительного исследования.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности квадротерапии без препаратов висмута у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки в российской популяции пациентов.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, в которое включено 210 пациентов с неосложненной *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Средний возраст пациентов составил $43 \pm 6,9$ года. В гендерной структуре преобладали мужчины ($n=136$) по сравнению с женщинами ($n=74$).

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; тел.: +7(905)524-25-53, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Сведения об авторах:

Велиев Артур Мамедович – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

Дичева Диана Тодорова – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Лобанова Елена Георгиевна – д.м.н., проф. каф. фармакологии

Бектемирова Луиза Гильмановна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

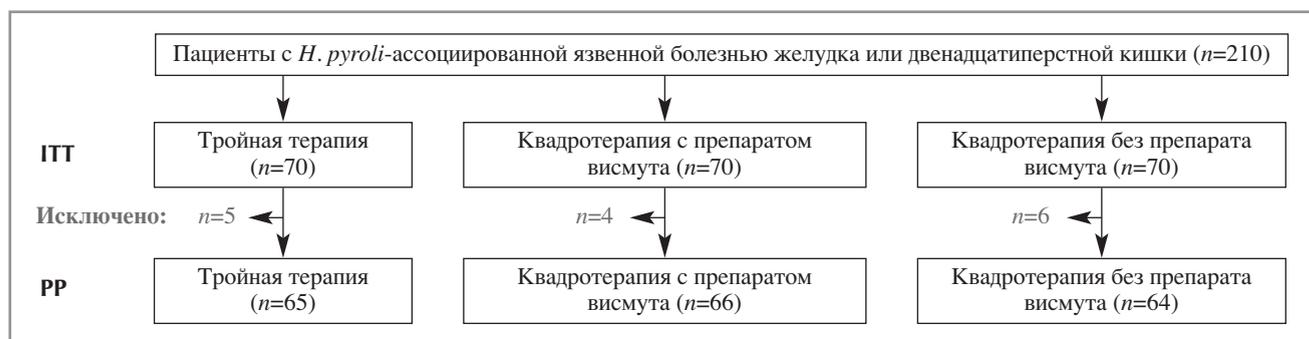


Рис. 1. Популяции ITT и PP.

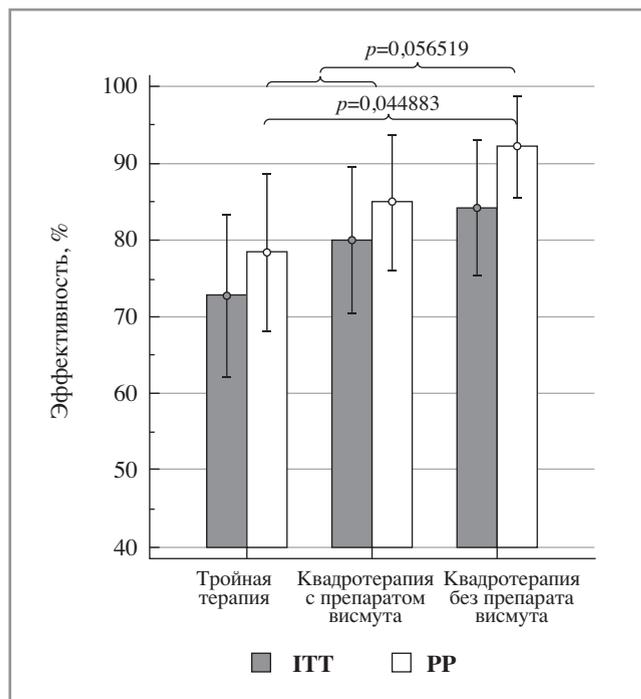


Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности применяемых схем ЭТ.

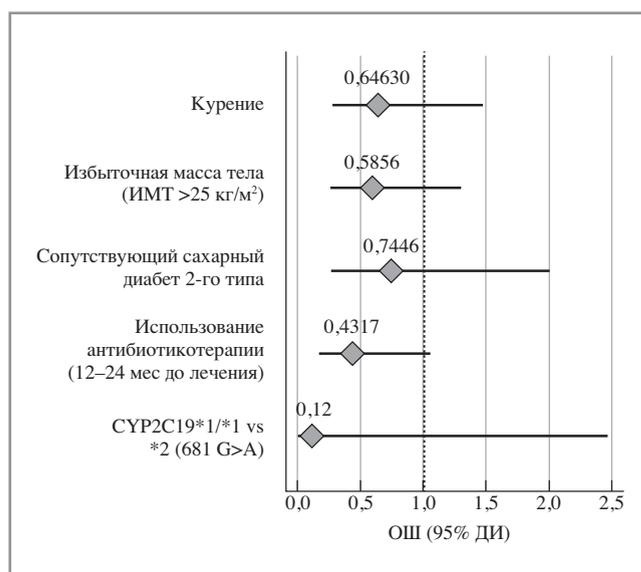


Рис. 3. Влияние различных факторов риска на эффективность ЭТ.

В процессе рандомизации все пациенты разделены на три равные группы в зависимости от назначаемой схемы ЭТ:

- Первая группа (n=70) получала классическую тройную схему эрадикации (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и кларитромицин 500 мг 2 раза в день) в течение 10 дней.
- Вторая группа (n=70) получала квадротерапию с препаратами висмута (омепразол 20 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день, висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в день) в течение 10 дней.
- Третья группа (n=70) получала квадротерапию без препаратов висмута (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 2 раза в день) в течение 10 дней.

Диагноз язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки базировался на жалобах пациента, анамнезе заболевания, данных объективного обследования больного с окончательной верификацией путем проведения эзофагогастродуоденоскопии. Диагностика инфекции *H. pylori* при скрининге и контроле эрадикации осуществлялась при помощи быстрого уреазного теста биоптата и дыхательной тест-системы. Контроль эффективности ЭТ микроорганизма производился не ранее чем через 4 нед после проведенного лечения. У части пациентов проводилось генетическое исследование с целью выявления полиморфизма гена *CYP2C19* (*2 – 681G>A) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. На протяжении курса фармакотерапии проводилась оценка частоты развития побочных явлений при помощи специального опросника. Отдельно по амбулаторной документации, предыдущим выписным эпикризам и по данным опроса пациента анализировался лекарственный анамнез (факт применения антибактериальных препаратов за 12–24 мес до включения в исследование).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 14.8.1 (MedCalc Software, Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (Microsoft Corporation, США). Показатель эффективности отдельно анализировался для популяции *intention-to-treat* (ITT; все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов) и *per-protocol* (PP; пациенты, полностью завершившие курс лечения «по протоколу»). Полученные результаты оценивались как статистически достоверные при значениях $p < 0,05$.

Настоящий протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол № 10-17 от 16.11.2017 г.).

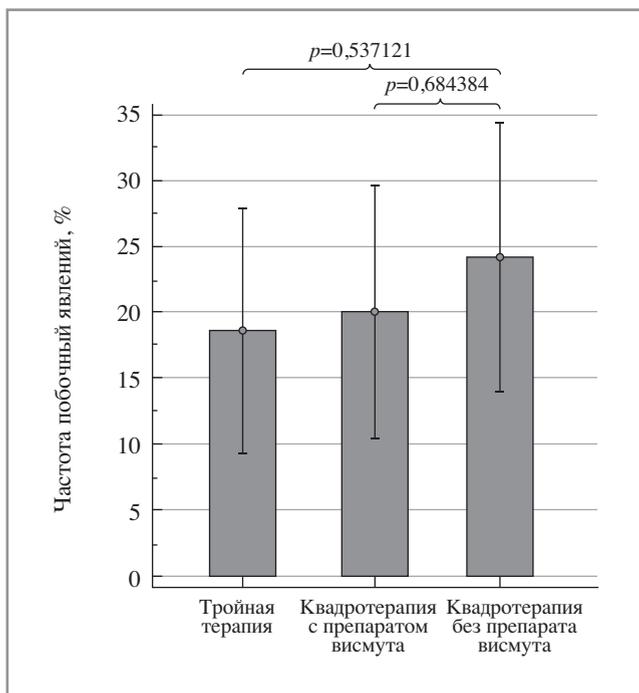


Рис. 4. Сравнительная оценка частоты побочных явлений применяемых схем ЭТ.



Рис. 5. Структура побочных явлений в исследуемых группах.

Результаты

В соответствии с протоколом исследования популяцию ИТТ составили 210 пациентов. В связи с последующей имплементацией критериев исключения 15 пациентов выведены из исследования. Таким образом, итоговую выборку РР составили 195 пациентов (65 – первая группа, 66 – вторая группа, 64 – третья группа; **рис. 1**).

Общая эффективность эрадикации в исследуемых группах составила 79,0% (95% ДИ 73,49–84,59) при анализе ИТТ и 85,1% (95% ДИ 80,09–90,16) при анализе РР. Эффективность тройной терапии составила 72,8% (ИТТ; 95% ДИ 62,17–83,54) и 78,4% (РР; 95% ДИ 68,19–88,72); квадроте-

рапии с препаратом висмута – 80,0% (ИТТ; 95% ДИ 70,39–89,6) и 84,8% (РР; 95% ДИ 75,96–93,73); квадротерапии без препарата висмута – 84,2% (ИТТ; 95% ДИ 75,54–93,02) и 92,1% (РР; 95% ДИ 85,43–98,94; **рис. 2**). Согласно критерию Фишера, квадротерапия без препарата висмута оказалась достоверно эффективнее классической тройной терапии в выборке РР ($p=0,044883$).

Нами рассчитаны ОШ и 95% ДИ эффективности квадротерапии без препарата висмута по сравнению с классической тройной терапией и квадротерапией с препаратом висмута в выборке РР. Квадротерапия без препарата висмута оказалась достоверно эффективнее классической тройной терапии с ОШ 3,2392 (95% ДИ 1,0916–9,6125; $p=0,0342$), однако статистически не превосходила квадротерапию с препаратом висмута с ОШ 2,1071 (95% ДИ 0,6779–6,5498; $p=0,1977$).

В данном исследовании нами оценивалось влияние на успешность лечения различных факторов риска неэффективности ЭТ, описанных в литературе, включая курение, избыточную массу тела/ожирение, сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, использование антибиотикотерапии в анамнезе, генотип *CYP2C19*1/*1* [29–32]. Проведенный многофакторный анализ не выявил достоверного влияния вышеперечисленных факторов на эффективность ЭТ в общей выборке нашего исследования (**рис. 3**), хотя отмечалась тенденция к снижению данного показателя у пациентов, использовавших антибиотикотерапию в анамнезе (ОШ 0,4317; 95% ДИ 0,1776–1,049; $p=0,0637$) и у лиц с генотипом *CYP2C19*1/*1* (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,005848–2,4624; $p=0,1690$).

Общая частота развития побочных явлений на фоне проведения ЭТ в группах составила 20,95% (95% ДИ 15,4–26,5). При применении тройной терапии данный показатель составил 18,5% (95% ДИ 9,23–27,91), при использовании квадротерапии с препаратом висмута – 20,0% (95% ДИ 10,39–29,6), в свою очередь в группе, принимавшей квадротерапию без препаратов висмута, этот показатель оказался самым высоким и составил 24,2% (95% ДИ 13,98–34,58; **рис. 4**). ОШ формирования хотя бы одного побочного явления у пациентов, получавших квадротерапию без препаратов висмута, по сравнению с тройной терапией и классической квадротерапией, составило 1,44 (95% ДИ 0,62–3,17) и 1,28 (95% ДИ 0,57–2,85), соответственно. При статистическом анализе достоверных различий в безопасности между группами не выявлено. Структура зарегистрированных побочных явлений представлена на **рис. 5**.

Обсуждение

На настоящий момент лечение *H. pylori*-ассоциированных заболеваний представляется актуальной проблемой для мирового гастроэнтерологического сообщества [1, 3]. Во многом это определено высокой распространенностью данной инфекции, особенно в популяциях развивающихся стран, а также субоптимальной эффективностью классических схем ЭТ [5, 11, 33, 34]. В последние годы целый ряд зарубежных исследователей рассматривают квадротерапию без препаратов висмута как одну из наиболее перспективных схем эрадикации в эпоху роста антибиотикорезистентности [26, 28, 35, 36]. В рамках данного протокола лечения применяется сразу три антибактериальных препарата (амоксциллин, кларитромицин, метронидазол), обуславливающих различное альтерирующее действие на клетки *H. pylori*. Метаанализ, включивший 19 исследований с участием 2090 больных, продемонстрировал высокую эффективность рассматриваемой схемы, равную 88% [26]. Обновленный

Эффективность классических и альтернативных схем ЭТ в России

Схема лечения	Эффективность лечения по РР, %
Тройная терапия	78,4
Квадротерапия с препаратом висмута	84,8
Квадротерапия без препарата висмута	92,1
Тройная терапия с добавлением препарата висмута [23]	93,3
Тройная терапия с добавлением ребамипида [24]	84,4
Последовательная терапия [21]	86,3

метаанализ 2015 г. подтверждает высокий уровень эрадикации *H. pylori* при применении квадротерапии без препаратов висмута (86,7%) [27]. Согласно последним североамериканским консенсусам (Торонтский консенсус 2016 г., рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов 2017 г.), квадротерапия без препаратов висмута наравне с висмут-содержащей квадротерапией являются приоритетными протоколами ЭТ первой линии [13, 14].

Целью нашего проспективного рандомизированного исследования явилась оценка эффективности и безопасности квадротерапии без препаратов висмута у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки в российской популяции пациентов. Исследование носило сравнительный характер, ориентированный на сопоставление эффективности и безопасности квадротерапии без препаратов висмута с двумя классическими схемами ЭТ (классическая тройная терапия и квадротерапия с препаратом висмута). По результатам исследования нами показано, что квадротерапия без препа-

рата висмута оказалась достоверно эффективнее классической тройной терапии с ОШ 3,2392 (95% ДИ 1,0916–9,6125; $p=0,0342$), однако статистически не превосходила квадротерапию с препаратом висмута с ОШ 2,1071 (95% ДИ 0,6779–6,5498; $p=0,1977$). При статистическом анализе достоверных различий в профиле безопасности между группами не найдено. В целом, полученные результаты соответствуют данным зарубежных коллег и подчеркивают актуальность применения данного протокола эрадикации в клинической практике. Особую клиническую релевантность данные результаты приобретают в свете низкой эффективности классической тройной терапии в нашей стране, что отмечено в ряде исследований [23–25]. В дальнейшем представляется актуальным сравнение эффективности и безопасности квадротерапии без препарата висмута с модифицированными вариантами классической тройной терапии (тройная терапия с препаратом висмута и тройная терапия с ребамипидом), которые демонстрируют обнадеживающие результаты в рамках эрадикации инфекции *H. pylori* (см. таблицу) [37–39].

Заключение

Проведенное проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало высокую эффективность квадротерапии без препарата висмута в рамках эрадикации инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный протокол ЭТ для использования в клинической практике и могут являться базисом для дальнейшего комплексного изучения и верификации эффективности и безопасности этой схемы лечения в нашей стране.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018 [Maev IV, Andreev DN. *Infektsiya Helicobacter pylori i assotsiirovannye zabolevaniya* [Helicobacter pylori infection and associated diseases]. Moscow: Remedium, 2018 (In Russ.)].
2. Morgan DR, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Eds M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed. Philadelphia, 2015.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Корovina Т.И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB, Korovina TI. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klinicheskaya Meditsina (Moscow)*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
5. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(10):628-38. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99
6. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
7. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):868-76. doi: 10.1111/apt.14561. Epub 2018 Feb 12.
8. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(2):25-30 [German SV, Zyкова IE, Modestova AV, Ermakov NV. The prevalence of *H. pylori* infection among the population of Moscow. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2010;20(2):25-30 (In Russ.)].
9. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В., Кислицин В.А. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. *Гигиена и санитария*. 2013;92(5):79-82 [Rakhmanin YuA, Zyкова IE, Fedichkina TP, Solenova LG, German SV, Modestova AV, Kislitsin VA. The study of the territorial distribution of *Helicobacter pylori* infection of the working-age population of Moscow during the clinical examination of production contingents. *Gigiiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2013;92(5):79-82 (In Russ.)].
10. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики преvalентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007–2011 годах. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(4):741-6 [Svarval AV, Ferman RS, Zhebrun AB. Studying the dynamics of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among different age groups of the population of St. Petersburg in 2007–2011. *Infektsiya i Immunitet = Infection and Immunity*. 2012;2(4):741-6 (In Russ.)].
11. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance:

- therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;12(8):819-27. doi: 10.1080/17474124.2018.1496017
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maas-tricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 13. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
 14. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
 15. 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. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1372-82.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
 16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
 17. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):e880-93. doi: 10.1097/MJT.0000000000000191
 18. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2013;88(1):33-45. doi: 10.1159/000350719
 19. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, López-Gongora S, Suarez D, García-Iglesias P, Muñoz N, Gisbert JP, Dacoll C, Cohen H, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2740-53. doi: 10.1093/jac/dkw220
 20. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakili N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):65-73. doi: 10.1038/ajg.2009.508
 21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT, Partsvania-Vinogradova EV. The efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive*. 2016;88(4):75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
 22. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):57-61 [Samsonov AA, Grechushnikov VB, Andreev DN, Iurenev GL, Korovina TI, Lezhneva YuA, Maev IV. Pharmacoeconomic evaluation of treatment in patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Therapeutic Archive*. 2014;86(8):56-61 (In Russ.)].
 23. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(5):99-106 [Bordin DS, Masharova AA, Khomeriki SG. Chronic gastritis: a modern look at the old problem. *Ekspieriment'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2012;(5):99-106 (In Russ.)].
 24. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Samsonov AA, Partsvania-Vinogradova EV. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
 25. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):33-9 [Yurenev GL, Partsvania-Vinogradova EV, Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):33-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890833-39
 26. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23-34. doi: 10.2147/CEG.S25419
 27. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med*. 2015;54(7):703-10. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3442
 28. Chen MJ, Chen CC, Chen YN, Chen CC, Fang YJ, Lin JT, Wu MS, Liou JM. Systematic Review with Meta-Analysis: Concomitant Therapy vs. Triple Therapy for the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2018 Oct;113(10):1444-57. doi: 10.1038/s41395-018-0217-2
 29. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637-50. doi:10.1517/14728222.2015.1073261
 30. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
 31. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-40. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
 32. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Oct;106(1):81-7. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.009
 33. Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710
 34. O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter*. 2018 Sep;23 Suppl 1:e12519. doi: 10.1111/hel.12519
 35. Ermis F, Senocak Tasci E. Current *Helicobacter pylori* treatment in 2014. *World J Methodol*. 2015;5(2):101-7. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.101
 36. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(2):109-18. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00671.x
 37. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
 38. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl 4:20-4. doi: 10.1111/jgh.12769
 39. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019

Поступила 22.05.2019