

Подводные камни антихеликобактерной терапии

М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Публикация подготовлена с целью систематизации данных литературы и собственных исследований по практике эффективной эрадикационной терапии пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями. Наиболее значимыми факторами, влияющими на эффективное внедрение современных схем антихеликобактерного лечения, следует признать приверженность врачей к применению клинических рекомендаций, приверженность пациентов к назначениям и рекомендациям специалистов, а также соблюдение протоколов эрадикационной терапии.

Ключевые слова: НР-ассоциированные заболевания, приверженность, эрадикационная терапия

Для цитирования: Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 141–147. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000386

Underwater rocks of anti-helicobacter therapy

М.А. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The publication was prepared to systematize the data of the literature and our own research on the practice of effective eradication therapy of patients with HP-associated diseases. The most significant factors influencing the effective implementation of modern anti-Helicobacter therapy regimens should be adherence of physicians to the use of clinical guidelines, patient adherence to prescriptions and recommendations of specialists, as well as adherence to eradication treatment protocols.

Key words: HP-associated diseases, adherence, eradication therapy.

For citation: Livzan M.A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 141–147. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000386

БМ – быстрые метаболизаторы
ВТД – висмута трикалия дицитрат
ИПП – ингибиторы протонной помпы
К-КБК – калий-конкурентный блокатор протонной помпы

ММ – медленные метаболизаторы
ПМ – промежуточные метаболизаторы
НР – *Helicobacter pylori*

Сегодня можно с уверенностью сказать, что *Helicobacter pylori* (НР) как один из представителей «медленных» инфекций – не новая угроза и не старый друг. История бактерии насчитывает не одно тысячелетие – тому подтверждением данные палеогенетиков, которым удалось выделить геном НР из 5300-летней обледеневшей мумии медной эпохи [1], благодаря чему в руках ученых появился инструмент для изучения миграции древних людей. Но и в современном мире бактерия распространена на всех континентах земного шара с инфицированием НР более 4,4 млрд человек [2]. Актуальность проблемы эффективной диагностики и лечения инфекции НР обусловлена не только ее высокой распространенностью, но и поистине огромным спектром ассоциированной патологии: от функциональной диспепсии, язвенной болезни, MALT-лимфомы и рака желудка [3] до внегастроинтестинальных заболеваний и состояний [4]: железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, В₁₂-дефицитной анемии [5], а также возможной положительной связью с атеросклерозом, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, инсультом и отрицательной – с бронхиальной астмой и ожирением [6, 7].

В процессе эволюции сформировались механизмы взаимодействия инфекта и хозяина [8], позволяющие бактерии модулировать уровень кислотной продукции, поддерживая воспаление. Именно воспаление слизистой оболочки желудка, со всеми его особенностями, и является краеугольным камнем всех возможных сценариев формирования НР-

ассоциированных заболеваний (**рис. 1**). Хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией НР, признан инфекционным заболеванием [9], а эрадикация бактерии рассматривается как фрагмент протокола лечения пациентов с НР-ассоциированной патологией [10]. Международные и российские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией НР, разработанные экспертами на основе данных рандомизированных клинических исследований, а также систематических обзоров и метаанализов в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, демонстрируют высокую эффективность современных схем эрадикационной терапии [9, 11–13].

Однако реальная клиническая практика не тождественна практике клинических исследований [14, 15]. В связи с этим наиболее показательными являются данные об эффективности эрадикационной терапии у врачей, ведь, назначая лечение, специалист должен выбирать рекомендованные схемы и соблюдать режим приема препаратов. В одном из наиболее крупных и хорошо спланированных отечественных исследований обследовано 1154 врача из 14 регионов Российской Федерации [16]. Из 619 инфицированных врачей курс антихеликобактерной терапии прошли только 117 человек (18,9%), при этом эрадикация НР достигнута лишь у 69,2%, что ниже рекомендованного порога эффективности терапии. Безусловно, у рядового врача отсутствуют возможности персонализированного подбора препаратов, так как

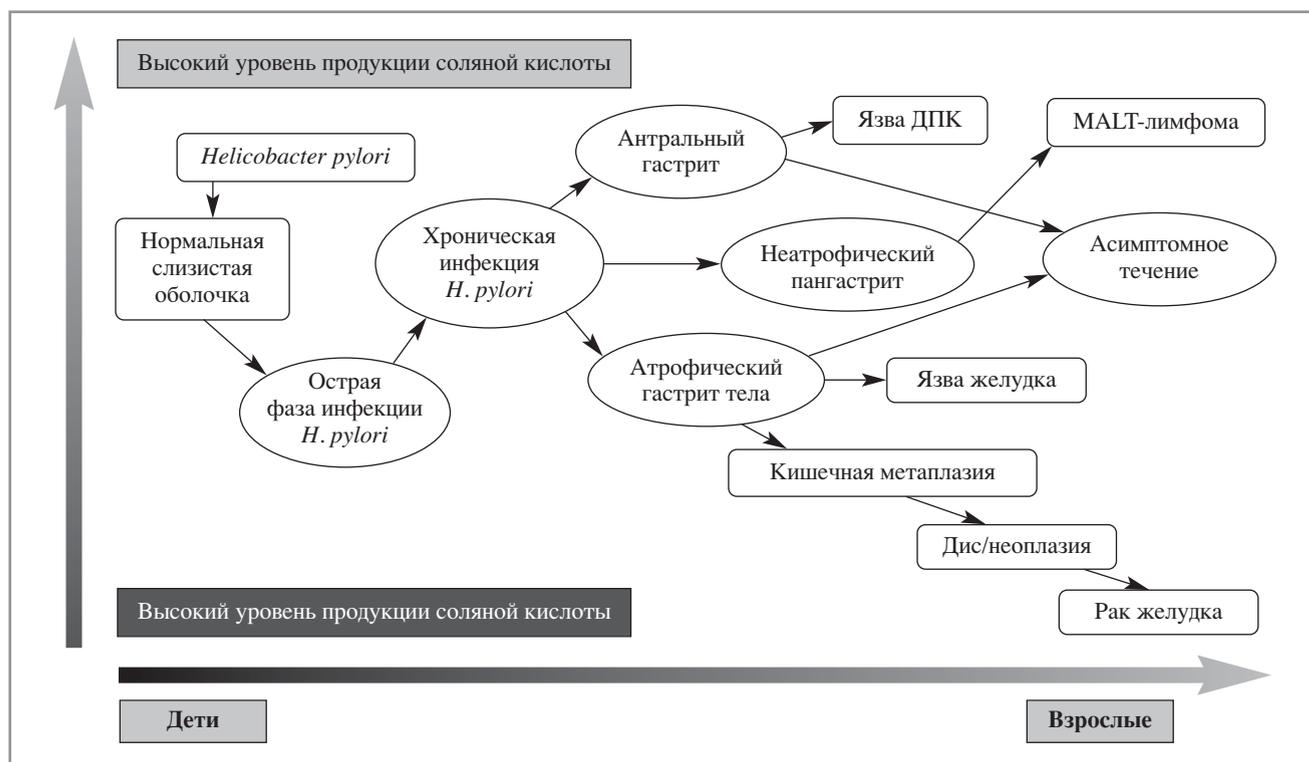


Рис. 1. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*.

методики определения чувствительности *HP* к антибиотикам и идентификации индивидуальных генетических детерминант эффективности (полиморфизмы *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1β*) [17] пока не вошли в повседневную клиническую практику [18, 19], поэтому соблюдение международных рекомендаций (**приверженность врача**) – один из наиболее важных факторов, определяющих эффективность внедрения современных схем терапии [20].

В собственном исследовании проведено анонимное анкетирование 221 врача первичного звена [возраст респондентов от 22 лет до 81 года ($47,5 \pm 12,8$ года), стаж работы от 6 мес до 45 лет ($20,3 \pm 12,4$ года)] для оценки степени согласия специалистов с рекомендациями, касающимися диагностики и лечения *HP*-ассоциированных заболеваний. Выявлено, что врачи полностью согласны диагностировать и проводить эрадикацию *HP* в случае язвенной болезни в период обострения (90,5%), у родственников первой линии родства больных раком желудка (81,4%), хроническим атрофическим гастритом (77,8%). Однако специалисты согласны проводить эрадикацию при длительном приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) только в 38,9%, а при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов – в 42,6% случаев. Несогласие достоверно значимо чаще среди терапевтов со стажем до 20 лет, не имеющих квалификационной категории ($\chi^2 = 10,9537$, $p \leq 0,05$, $\chi^2 = 15,2542$, $p \leq 0,05$). В отношении функциональной диспепсии лишь 41,2% врачей выразили согласие с необходимостью проводить эрадикационную терапию при наличии *HP*. Среди схем лечения врачи привержены к назначению

стандартной тройной терапии с кларитромицином (90,05%), и еще более – к добавлению к этой терапии препаратов висмута (99,5%) при согласии проводить лечение в течение 14 дней лишь в 56%. Таким образом, недостаточная приверженность специалистов первичного звена к основным положениям международных и отечественных рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *HP*, может стать препятствием к внедрению эффективных схем эрадикационной терапии в реальной клинической практике.

В качестве возможных причин неудач эрадикационной терапии рассматривается и низкая приверженность пациентов к назначенному лечению [21]. Для оценки влияния **приверженности пациентов** на эффективность назначенной эрадикационной терапии нами проведено открытое когортное проспективное рандомизированное мультицентровое исследование с включением 350 пациентов в городах Омске и Новосибирске [22]. Врачи – участковые терапевты, давшие согласие на участие в исследовании, прошли обучение по диагностике и лечению *HP*-ассоциированных заболеваний, а также методам установления психологического контакта с пациентом и его мотивации к проведению назначенной терапии. После формирования исследовательской когорты в соответствии с критериями включения/исключения и процедуры рандомизации всем больным назначена эрадикационная терапия первой линии. Пациенты основной группы дополнительно получили подробные разъяснения о том, насколько важно достижение эрадикации *HP* для улучшения здоровья и профилактики рака желудка, о принципах уничтожения бактерии, важности приема всех препаратов схемы, времени и продолжительности приема лекарственных средств, о возможных побочных эффектах терапии, о профилактике повторного инфицирования, а также специально разработанный информационный лист с основными положениями беседы и графиком приема препаратов. Помимо этого, пациенты основной группы дополнительно по телефону

Сведения об авторе / контактная информация:

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор; тел.: +7(913)645-60-98; e-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Оптимизация эрадикационной терапии [29]

Метод оптимизации эрадикационной терапии	Повышение эффективности, %	Влияние на частоту побочных явлений	Комментарии
Пролонгация курса	3–5	Повышение	Снижение комплаентности; негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Использование двойных доз ИПП	8	–	Ситуация «по показаниям»
Использование ИПП последних поколений в схемах эрадикационной терапии	4,1–4,7	–	–
Добавление ВТД четвертым компонентом в схему	10–20	–	Нежелательно применение >8 нед
Использование ребамипида в схемах эрадикационной терапии	11,9	–	–
Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков	8,1–13	Снижение	Ограниченный выбор препаратов с доказанной эффективностью на территории России
Использование адьювантной терапии с применением витаминов	До 5	–	Низкий уровень доказательности

Примечание. ВТД – висмута трикалия дицитрат.

консультировались с врачом и сообщали о переносимости терапии, имели возможность задать вопросы относительно предписанного лечения. Пациенты группы сравнения получали аналогичное лечение, однако дополнительных действий, мотивирующих к строгому соблюдению назначенного лечения, не предпринималось. В основной группе все пациенты продемонстрировали высокую «комплаентность»: согласно проведенному опросу, все они приняли не менее 90% из назначенных врачом препаратов. В группе сравнения 27 пациентов (15,8% от числа лиц, завершивших исследование) сообщили о пропуске приема средств, а число таблеток, принятых в ходе проводимого лечения, составило менее 70% от назначенных врачом. В основной группе уровень достигнутой эрадикации составил 86%, в группе сравнения – 74,9% от числа лиц, завершивших лечение по протоколу ($p < 0,02$). В условиях антибактериальной терапии, одним из вариантов которой является эрадикационная терапия, снижение «комплаентности» может сопровождаться снижением эффективности назначенного лечения [23, 24]. Не менее важно и то, что низкая «комплаентность» антимикробной терапии может иметь следствием селекцию лекарственно-устойчивых возбудителей. Таким образом, информированность пациента о сути заболевания, повышение его мотивации к соблюдению рекомендаций врача являются одной из составляющих успешного антихеликобактерного лечения [25].

Приверженность врача к выполнению клинических рекомендаций и пациента к назначениям специалиста позволяет при отсутствии дополнительного финансового бремени повысить эффективность эрадикационной терапии и снизить число штаммов бактерии, резистентных к антибактериальным препаратам.

Рассмотрим и другие «подводные камни» эрадикационной терапии, касающиеся назначения препаратов – компонентов антихеликобактерного лечения.

ИПП – одна из обязательных составляющих любой схемы эрадикации *HP*. Метаболизм ИПП осуществляется преимущественно ферментом CYP2C19 суперсемейства цитохрома P450. Известно 17 изоформ данного фермента, определяющих быстрый, промежуточный и медленный метаболизм препаратов. Скорость метаболизма ИПП у быстрых (БМ) и промежуточных (ПМ) метаболизаторов выше,

что приводит к менее значимому клиническому эффекту (контроль секреции), чем у медленных метаболизаторов (ММ). Важно, что метаболический фенотип влияет не только на эффективность ингибирования кислотной продукции, но и на результаты эрадикационной терапии в целом [26]. При исследовании полиморфизма CYP2C19*2 выявлено [27], что среди пациентов, страдающих язвенной болезнью, ассоциированной с *HP*, проживающих на территории Омской области, преобладают БМ (71,4%) и ПМ (18,4%). У пациентов БМ/ПМ ИПП, получавших в составе эрадикационной терапии омепразол в стандартных дозах, эффективность эрадикации *HP* ниже, чем у ММ ($p = 0,021$). По результатам гистобактериоскопии и быстрого уреазного теста в гастробиоптатах у БМ/ПМ эрадикационная терапия *HP* была неэффективной чаще, чем у ММ ($\chi^2 = 5,30$; $p = 0,021$). Таким образом, в нашей популяции для повышения эффективности эрадикационной терапии крайне важно применение ИПП, метаболизм которых существенно не зависит от генетических особенностей лекарственного метаболизма препаратов этого класса [26], а также назначать удвоенные дозы ИПП [28]. Необходимо отметить, что, несмотря на рекомендации Маастрихт V (2015) и Российской гастроэнтерологической ассоциации, удвоение доз ИПП в схемах эрадикационной терапии не отражено в инструкциях к применению препаратов этой группы и, соответственно, следование подобным рекомендациям трактуется как «не по показаниям» [29].

Перспективным методом повышения эффективности эрадикационной терапии является применение антисекреторных препаратов нового класса – калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (К-КБК) [30, 31]. Вонопразан – первый зарегистрированный К-КБК; в настоящее время используется в Японии [32, 33]. В рамках эрадикационной терапии использование онопразана позволяет повысить эффективность эрадикации на 16,7–18,2% по сравнению с использованием ИПП [34, 35].

Безусловно, еще одним «подводным камнем» эрадикационной терапии на фоне возрастающей резистентности *HP* к антибактериальным препаратам [36, 37] следует признать применение антимикробных средств с учетом региональных данных о чувствительности инфекта [38–40]. С учетом отсутствия принципиально новых средств эрадикационной

терапии [38, 41], крайне важно использовать дополнительные ресурсы, позволяющие оптимизировать антихеликобактерное лечение: добавление солей висмута [42], ребамипида [43], пробиотических штаммов [44–48] (см. таблицу).

Однако специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Персистенция воспалительного инфильтрата в условиях элиминации инфекта – не просто биологический феномен. Сохранение воспаления означает и сохранение риска повреждения слизистой оболочки желудка, что имеет практическое значение. Так, инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), что приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия слизистой оболочки и служит фактором риска образования язв и эрозий. С другой стороны, длительное воздействие активных форм кислорода приводит к необратимым повреждениям ДНК, которые накапливаются с течением времени и создают «стартовую площадку» для развития рака желудка [49]. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 мес после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции. Несколько позднее путем активации апоптоза уменьшается количество лимфоцитов и плазматических клеток. Последними подвергаются редукции лимфоидные фолликулы собственной пластинки: железы, раздвинутые воспалительным инфильтратом, занимают прежнее место, исчезает феномен «неопределенной атрофии» [50]. Эти процессы, развиваясь асинхронно, отличаются и разной скоростью редукции воспаления [51].

В проспективном когортном исследовании с включением 181 больного *HP*-ассоциированным гастритом с синдромом диспепсии период наблюдения с клинико-биопсийным контролем в динамике составил 1 год [52]. Уже через 1 мес после эрадикации *HP* отмечалось снижение прежде всего активности гастрита при более сдержанных темпах редукции мононуклеарной воспалительной инфильтрации. Выявлено, что выраженность признаков хронического воспаления в слизистой оболочке желудка уменьшалась медленнее у больных атрофическим гастритом, что согласуется с данными и других исследователей. В дальнейшем, наряду с регрессом воспалительного инфильтрата, происходило достоверное снижение индекса пролиферации и индекса апоптоза в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка. С клинических позиций элиминация инфекта, способствуя нормализации темпов клеточного обновления, позволяет остановить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка, является мерой профилактики рака желудка [53]. Характерным для годичного постэрадикационного периода было «исчезновение» феномена неопределенной атрофии, что связано с уменьшением плотности воспалительной инфильтрации и уходом пациентов в рубрику с истинной атрофией или без таковой. Вероятно, результаты ряда исследований, в которых у части пациентов обнаружено исчезновение атрофии слизистой оболочки желудка в течение 1–2 лет после эрадикации инфекта, обусловлены именно тем обстоятельством, что из наблюдения не исключены пациенты с феноменом неопределенной атрофии. Анализ результатов гистологического исследования гастробиоптатов через 1 год от эрадикации инфекта позволил выявить три группы больных: восстановление структуры слизистой оболочки желудка (полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, содержание межэпителиальных лимфоцитов соответствует норме: 1–5 на 100 эпителиоцитов) отмечено у 24 (13,2%) пролеченных; частичный ре-

гресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов выявлен у 106 (58,6%) больных; сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и спустя 1 год после элиминации возбудителя зафиксировано у 51 пациента (28,2%).

В отсутствие *HP* основным фактором, определяющим темп клеточного обновления в слизистой оболочке желудка, становится мононуклеарный воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки, который осуществляет реализацию программы апоптоза через систему FasL–FasR межэпителиального CD8-лимфоцита и мукоцита [54]. При анализе иммуногистохимических показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у пациентов с различными вариантами течения постэрадикационного периода (восстановление структуры слизистой оболочки, уменьшение выраженности воспаления, персистенция воспалительного инфильтрата) выяснено, что показатели пациентов первой и третьей групп имеют статистически достоверные различия, что согласуется с полученными данными о существовании прямой корреляционной связи индекса апоптоза, индекса пролиферации эпителиоцитов и выраженностью мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Следует признать, что течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия слизистой оболочки желудка, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект–хозяин». Успешно проведенная антихеликобактерная терапия приводит к патоморфозу хронического *HP*-ассоциированного гастрита, что требует указания факта эрадикации возбудителя при формулировке диагноза. Такая стратегия не вступает в противоречие с общепринятой Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, но позволяет расширить представление об *HP*-ассоциированном хроническом гастрите.

Безусловно, проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцеропревенции [55, 56]. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток [57], в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов – циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) – белков, участвующих в канцерогенезе после состоявшейся эрадикации [58].

Таким образом, для пациентов с экс-хеликобактерным гастритом необходимо в программу лечения включать курсы цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита [59].

В условиях уже сформировавшейся атрофии слизистой оболочки желудка элиминация инфекта не позволяет решить проблему контаминации слизистой оболочки желудка не-*HP* микроорганизмами [60], в том числе *Helicobacter* spp. [61], *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, с дополнительным стимулом к персистенции воспалительного инфильтрата, активизации процессов перекисного окисления липидов и выработкой бактериями нитрозаминов, несущих проканцерогенный потенциал [62], а значит эрадикация *HP* в этой популяции больных не позволяет полностью редуцировать риск формирования рака желудка [63]. Аналогичная

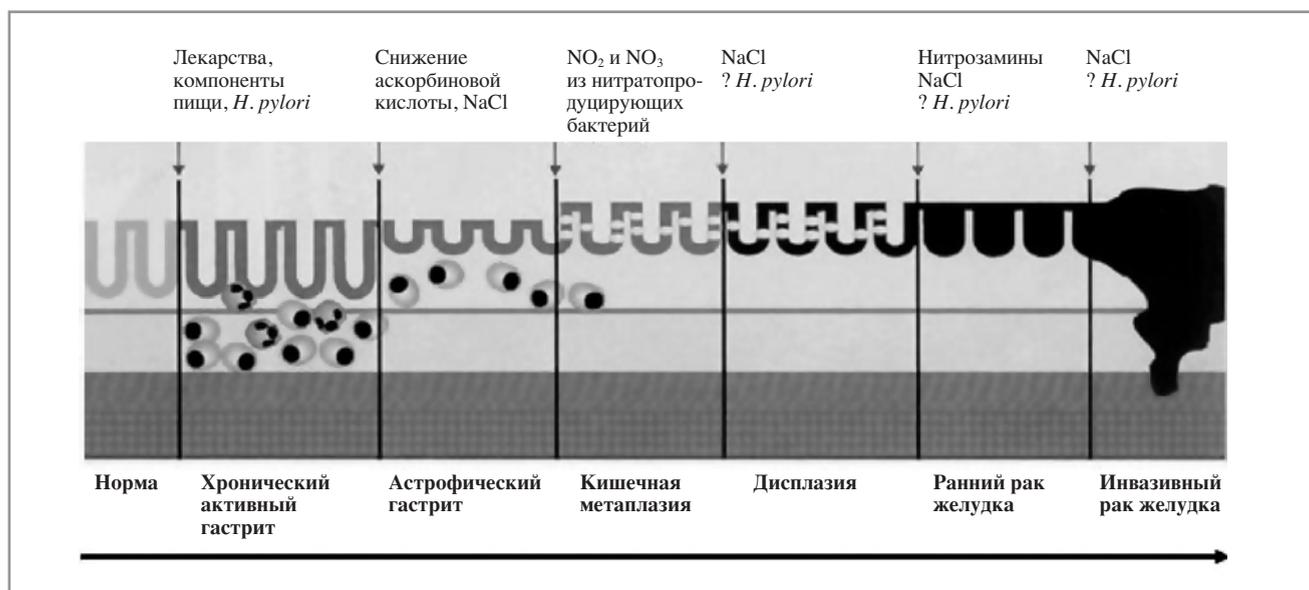


Рис. 2. Каскад P. Correa [57].

картина может сформироваться и при естественном течении гастрита [64–66], известном клиницисту в качестве «каскада P. Correa» (рис. 2).

Как быть в этой ситуации клиницисту? Выбрать лишь наблюдательную тактику? Проводить повторные курсы антибактериальной терапии? Вероятно, проведение крупных перспективных мультицентровых исследований позволит в дальнейшем найти ответ и на этот вопрос, определить целесообразность, компоненты и сроки такой терапии, но каковы наши возможности уже сейчас? Веро-

ятно, пациенты с атрофическим гастритом особенно нуждаются в цитопротекторной терапии с повышением продукции слизи, простагландинов, улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, что обеспечивается применением цитопротекторов [67–71].

Таким образом, эффективное внедрение клинических рекомендаций зависит от ресурсов организации здравоохранения, доступности средств терапии, знаний и приверженности врачей, а также приверженности пациентов к применению схем с доказанной эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, Kusebauch U, Vigl EE, Malferteiner P, Megraud F, O'Sullivan N, Cipollini G, Coia V, Samadelli M, Engstrand L, Linz B, Moritz RL, Grimm R, Krause J4, Nebel A, Moodley Y, Rattai T, Zink A. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science*. 2016;351(6269):162-5. doi: 10.1126/science.aad2545
- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39:14-23. doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
- Маев И.В., Бакулин И.Г., Курилович С.А., Бакулина Н.В., Андреев Н.Г., Голубев Н.Н. *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания: доказанные факты и предположения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(3):45-59 [Maev IV, Bakulin IG, Kurilovich SA, Bakulina NV, Andreev NG, Golubev NN. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: the proven facts and assumptions. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya*. 2018;7(3):45-59 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2018703145
- Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015;20(Suppl 1):40-6. doi: 10.1111/hel.12256
- Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, Zeglinas C, Artemaki F, Tzivras D, Vardaka E, Gavalas E, Romiopoulou I, Simeonidou C, Grigoriadis N, Kountouras C, Dardiotis E, Deretzi G. Cardio-cerebrovascular disease and *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. *Int J Cardiol*. 2017;229:17-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265
- Wang XL, Zeng J, Yang Y, Xiong Y, Zhang ZH, Qiu M, Yan X, Sun XY, Tuo QZ, Liu R, Wang JZ. *Helicobacter pylori* filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β . *J Alzheimers Dis*. 2015;43:153-65. doi: 10.3233/JAD-140198
- Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1383-99. doi: 10.3748/wjg.v17.i11.1383
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malferteiner P, faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malferteiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A, World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20:299-304.
- Malferteiner 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, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Клартиская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И.,

- Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Korochanskaya N.V, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkov VI, Tkachev AV, Khlynov IB, Tsukanov VV. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2018;28(1):55-70 (In Russ.)].
13. 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
14. Graham DY. Illusions regarding *Helicobacter pylori* clinical trials and treatment guidelines. *Gut*. 2017;66:2043-6. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314744
15. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12857. doi: 10.1111/eci.12857
16. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;12(148):20-4 [Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;148(12):20-4 (In Russ.)].
17. Auttajaron J, Chotivayatarakorn P, Yamaoka Y, Vilaichone RK. CYP2C19 Genotype, CagA Genotype and Antibiotic Resistant Strain of *Helicobacter pylori* Infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(4):1243-7. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.4.1243
18. 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, Kucheryavyi YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
19. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi 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
20. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of *Helicobacter pylori* management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):52-9. doi: 10.20524/aog.2018.0329
21. Ribaldone D, Astegiano M, Pellicano R. *Helicobacter pylori* eradication: poor medical compliance from East to West of the world. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:265. doi: 10.1080/00365521.2018.1433231
22. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):27-31 [Osipenko MF, Livzan MA, Bikbulatova EA. Patient compliance as one of the factors determining the efficiency of eradication therapy. *Therapeutic Archive*. 2014;86(2):27-31 (In Russ.)].
23. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):487-96. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01183.x
24. Бордин Д., Белоусова Н., Воробьева Н., Зеленикин С. Язвенная болезнь: пути повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*. *Врач*. 2011;(4):43-7 [Bordin D, Belousova N, Vorobyeva N, Zelenikin S. Ulcer disease: ways to increase the efficiency of *Helicobacter pylori* eradication. *Vrach*. 2011;(4):43-7 (In Russ.)].
25. Wang CH, Liao ST, Yang J, Li CX, Yang YY, Han R, Chen DF, Lan CH. Effects of daily telephone-based re-education before taking medicine on *Helicobacter pylori* eradication: A prospective single-center study from China. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11179-84. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11179
26. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Plos One*. 2013;8:e62162. doi: 10.1371/journal.pone.0062162
27. Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ингибиторов протонной помпы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;115(3):31-3 [Elokhina EV, Kostenko MB, Livzan MA, Scalskiy SV. The effectiveness of eradication in patients with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*, depending on the genotype of the drug-metabolism of proton pump inhibitors. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015;115(3):31-3 (In Russ.)].
28. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868-77. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x
29. 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
30. Graham DY, Dore MP. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker. *Gastroenterology*. 2018;154:462-6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.018
31. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza I, et al. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci*. 2018;63:302-11. doi: 10.1007/s10620-017-4866-6
32. Kusunoki M, Yuki M, Ishitobi H, Kobayashi Y, Nagaoka M, Takahashi Y, Fukuba N, Komazawa Y, Shizuku T, Kinoshita Y. Effect of Age on Effectiveness of Vonoprazan in Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Intern Med*. 2019 Feb 1. doi: 10.2169/internalmedicine.2233-18
33. Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Japan. *Front Pharmacol*. 2019;9:1560. doi: 10.3389/fphar.2018.01560
34. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. 2016;65(9):1439-46. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311304
35. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The Efficacy and Tolerability of a Triple Therapy Containing a Potassium-Competitive Acid Blocker Compared With a 7-Day PPI- Based Low-Dose Clarithromycin Triple Therapy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):949-56. doi: 10.1038/ajg.2016.182
36. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:514-33. doi: 10.1111/apt.13497
37. Mégraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62:34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254
38. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:168. doi: 10.3389/fcimb.2017.00168
39. Pellicano R, Zagari RM, Zhang S, Saracco GM, Moss SF. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64:310-21. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02492-3
40. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (HP-EUREG): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 год. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24 [Bordin DS, Embutnieks YuV, Volozhzhaniina LG, et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156
41. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318-27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3

42. He X, Liao X, Li H, Xia W, Sun H. Bismuth-induced inactivation of ferric uptake regulator from *Helicobacter pylori*. *Inorganic Chem.* 2017;56:15041-8. doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b02380
43. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. 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
44. Szajewska H, Horvath A, Kofodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1237-45. doi: 10.1111/apt.13214
45. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009;14:97-107. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
46. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:720-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03934.x
47. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Metaanalysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:155-68. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
48. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б., Ким В.А., Быстровская Е.В., Шишин К.В. Эффективность и безопасность *Lactobacillus Reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач.* 2016;(5):106 [Bordin DS, Vojnovan IN, Homeiriki SG, Yanova OB, Kim VA, Bystrovskaya EV, Shishin KV. Efficiency and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Lechashchij Vrach.* 2016;(5):106 (In Russ.)].
49. Hardbower DM, Peek RM Jr, Wilson KT. At the Bench: *Helicobacter pylori*, dysregulated host responses, DNA damage, and gastric cancer. *J Leukoc Biol.* 2014;96(2):201-12. doi: 10.1189/jlb.4BT0214-099R
50. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Ogura K, Fujishiro M, Yamada A, Ushiku T, Konishi M, Fukayama M, Koike K. The Reduction in Gastric Atrophy after *Helicobacter pylori* Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8). pii: E1913. doi: 10.3390/ijms20081913
51. Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач.* 2011;(7):7 [Livzan MA, Mozgovoy SI, Kononov AV. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* – simple traces or serious consequences? *Lechashchij Vrach.* 2011;(7):7 (In Russ.)].
52. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum.* 2008;10(8):15-20 [Livzan MA, Kononov AV, Mozgovoy SI. Postirradiation period of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Consilium Medicum.* 2008;10(8):15-20 (In Russ.)].
53. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g3174. doi: 10.1136/bmj.g3174
54. Matsiyak-Budnik T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):708-16. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.020
55. Kalisperati P, Spanou E, Pateras IS et al. Inflammation, DNA Damage, *Helicobacter pylori* and Gastric Tumorigenesis. *Front Genet.* 2017;8:20. doi: 10.3389/fgene.2017.00020
56. Graham DY, Matsueda S, Shiotani A. Changing the natural history of metachronous gastric cancer after *H. pylori* eradication. *Jpn J Helicobacter Res.* 2015;16:42-50.
57. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004;157:301-11.
58. Demiray M, Gulen M, Manavoglu O et al. Evaluation of the effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on gastric antral epithelial hyperproliferation: a prospective six-month follow-up study. *Hepatogastroenterology.* 2004;51(59):1531-5.
59. Кононов А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Гастрит после эрадикации: экс-хеликобактерный или постэрадикационный? В кн.: Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003 [Kononov AV, Livzan MA, Mozgovoy SI. Gastritis after eradication: ex-helicobacter or post-eradication? In: *Tezisy dokladov X Rossiyskogo Natsional'noy kongressa "Chelovek i lekarstvo"* [Abstracts of the reports of the X Russian National Congress "Human and Medicine"]. Moscow, 2003 (In Russ.)].
60. Shimada M, Ina K, Kyokane K, et al. Upregulation of mucosal soluble fas ligand and interferon-gamma may be involved in ulcerogenesis in patients with *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(5):501-11. doi: 10.1080/00365520252903026
61. Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2006;78(2):10-5 [Maev IV. Current views on gastrointestinal diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Therapeutic Archive.* 2006;78(2):10-5 (In Russ.)].
62. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Mutoh H, Ishino Y, Satoh K, Sugano K. Histamine-2 receptor expression in gastric mucosa before and after *Helicobacter pylori* cure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(Suppl.2):92-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02481.x
63. Cheung KS, Leung WK. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(5):115-23. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115
64. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52:6735-40.
65. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer.* 2004;7:9-16. doi: 10.1007/s10120-003-0265-0
66. 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 (Mosc).* 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
67. Han X, Jiang K, Wang B, et al. Effect of Rebamipide on the Pre-malignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665-73. doi: 10.1007/s40261-015-0329-z
68. Tanigawa T, Pai R, Arakawa T, Tarnawski AS. Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth. *Dig Dis Sci.* 2007;52(1):240-7. doi: 10.1007/s10620-006-9226-x
69. Tsukamoto H, Mizoshita T, Katano T, Hayashi N, Ozeki K, Ebi M, Shimura T, Mori Y, Tanida S, Kataoka H, Tsukamoto T, Tatamatsu M, Joh T. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(3):271-7. doi: 10.1016/j.etp.2015.01.003
70. 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.)].
71. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцванна-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, Partzvania-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

Поступила 22.05.2019