

Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани

С.Р. Абдулхаков^{1,2}, Д.С. Бордин³⁻⁵, Р.А. Абдулхаков², Д.Д. Сафина¹, А.Р. Гиздатуллина¹, Л.З. Гимадиева¹, Г.М. Сафина¹, А.И. Зиятдинов¹, А.М. Матурина¹, О.Р. Nyssen⁶, Francis Megraud⁷, Colm O'Morain⁸, Javier P. Gisbert⁶ от имени научного комитета и исследователей Hp-EuReg

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigaci3n Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigaci3n Biom3dica en Red de Enfermedades Hep3ticas y Digestivas (CIBERehd), and Universidad Aut3noma de Madrid (UAM), Madrid, Spain;

⁷Laboratoire de Bact3riologie, H3pital Pellegrin, Bordeaux Cedex, France;

⁸Trinity College Dublin – Faculty of Health Sciences, Trinity College Dublin; Dublin/IE, Faculty of Health Sciences, Dublin, Ireland

Резюме

Цель. Оценка соответствия реальной клинической практики ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в Казани клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. В рамках наблюдательного многоцентрового проспективного исследования «Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*», проводимого по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты, проведен анализ данных 437 пациентов, внесенных в регистр клиническими центрами Казани в период с 2013 по 2019 г. Оценены методы, использованные для первичной диагностики инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации. В 379 случаях проанализирована частота назначения разных схем эрадикационной терапии. В анализ эффективности эрадикационной терапии вошли данные 173 пациентов.

Результаты. Для первичной диагностики инфекции *H. pylori* наиболее часто использованы быстрый уреазный тест (44,2% случаев) и цитологический/гистологический метод (60% случаев); реже применялись неинвазивные методы – ¹³C-уреазный дыхательный тест (9,2%), серологический метод (6,2%), тест на определение антигена *H. pylori* в стуле (2,3%); у 21,7% пациентов определение *H. pylori* проведено двумя методами. Контрольный тест для оценки эффективности эрадикационной терапии в рекомендованные сроки проведен у 46,2% пациентов. При оценке эффективности эрадикационной терапии доминировали ¹³C-уреазный дыхательный тест (31,7%), полимеразная цепная реакция в кале/моноклональный тест определения антигена *H. pylori* в кале (28,7%), быстрый уреазный тест (22,3%), цитологическое/гистологическое исследование (26,2% случаев). Наиболее часто в качестве терапии первой линии назначалась стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин (64,6% случаев). В преобладающем большинстве случаев длительность эрадикационной терапии составила 14 дней. В качестве ИПП в схемах стандартной тройной терапии первой линии преобладало назначение пантопразола (84,8%). Эффективность 14-дневного курса стандартной тройной терапии (mITT) составила 87,0%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте применения неинвазивных методов для оценки эффективности эрадикационной терапии, вместе с тем следует отметить низкую частоту проведения контрольных тестов, что ограничивает возможности анализа успеха терапии. Эффективность наиболее часто назначаемой в Казани 14-дневной стандартной тройной терапии первой линии не достигает рекомендованного уровня в 90%, что можно объяснить частым использованием пантопразола, не оптимального ИПП в схемах эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, регистр, Hp-EuReg, эрадикационная терапия, висмута трикалия дицитрат.

Для цитирования: Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 52–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000758

European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan

S.R. Abdulkhakov^{1,2}, D.S. Bordin³⁻⁵, R.A. Abdulkhakov², D.D. Safina¹, A.R. Gizdatullina¹, L.Z. Gimadjeva¹, G.M. Safina¹, A.I. Ziyatdinov¹, A.M. Maturina¹, O.P. Nyssen⁶, Francis Megraud⁷, Colm O'Morain⁸, Javier P. Gisbert⁶ on behalf of the scientific committee and Hp-EuReg investigators

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁴Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁶Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigaci3n Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigaci3n Biom3dica en Red de Enfermedades Hep3ticas y Digestivas (CIBERehd), and Universidad Aut3noma de Madrid (UAM), Madrid, Spain;

⁷Laboratoire de Bact3riologie, H3pital Pellegrin, Bordeaux Cedex, France;

⁸Trinity College Dublin – Faculty of Health Sciences, Trinity College Dublin; Dublin/IE, Faculty of Health Sciences, Dublin, Ireland

Background. As part of an observational multicenter prospective study “European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection”, conducted on the initiative of the European *H. pylori* and Microbiota Study Group, the compliance of clinical practice in the management of patients with *Helicobacter pylori* infection in Kazan with clinical guidelines was assessed.

Materials and methods. The data of 437 patients included into the register by clinical sites in Kazan in 2013–2019 were analyzed. The methods used for the initial diagnosis of *H. pylori* infection and eradication control were evaluated. The frequency of various eradication therapy regimens prescription was analyzed in 379 cases. Data regarding the effectiveness of eradication therapy was analyzed in 173 patients.

Results. The rapid urease test (44.2% of cases) and cytology/histology (60% of cases) were most often used for the initial diagnosis of *H. pylori* infection; however non-invasive methods such as ¹³C-urea breath (9.2%), serology (6.2%), *H. pylori* stool antigen test (2.3%) were less common. In 21.7% of patients two methods of *H. pylori* detection were used for primary diagnosis. The control test to evaluate the effectiveness of eradication therapy at the recommended timepoint was performed in 46.2% of patients. ¹³C-urea breath test (31.7%), stool PCR/stool antigen test (28.7%), rapid urease test (22.3%), cytology/histology (26.2% of cases) prevailed in the assessment of eradication rate. Standard triple therapy, including proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin was most commonly prescribed as first-line therapy (64.6% of cases). The duration of eradication therapy was 14 days in the majority of cases with pantoprazole as the most common proton pump inhibitor in standard triple therapy regimens (84.8%). The efficacy of 14-day standard triple therapy (mITT) was 87.0%.

Conclusion. The results indicate a high frequency of non-invasive methods use for assessing the effectiveness of eradication therapy; however, the overall rate of eradication efficacy assessment is low, limiting the possibility of analyzing the eradication results. The effectiveness of the most common 14-day standard triple first-line therapy in Kazan doesn't reach the recommended 90% eradication level. This could be explained by high rate of pantoprazole use, which is not an optimal proton pump inhibitor in eradication therapy regimens.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Hp-EuReg, registry, eradication therapy, bismuth tripotassium dicitrate.

For citation: Abdulkhakov S.R., Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 52–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000758

АГ – антиген
АТ – антитела
БУТ – быстрый уреазный тест
ВТД – висмута трикалия дицитрат
ИПП – ингибитор протонной помпы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
С13-УДТ – ¹³C-уреазный дыхательный тест

H. pylori – *Helicobacter pylori*
Hp-EuReg – Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*
Ig – иммуноглобулин
mITT – modified intention-to-treat
PP – per protocol
REDCap – Research Electronic Data Capture

Введение

Учитывая высокую распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в мире [1, 2], а также широкий круг заболеваний и состояний, при которых рекомендовано проведение эрадикации этой бактерии [3–5], вопросы об оценке локальной практики диагностики и лечения, а также эффективности схем эрадикационной терапии приобретают принципиальное значение.

Эффективность схем эрадикационной терапии в реальной клинической практике часто не достигает рекомендованного 90% порога эрадикации [6], что в значительной мере связано с наличием штаммов *H. pylori*, резистентных к антибактериальным препаратам, низкой приверженностью пациентов назначенной терапии, в ряде случаев – с назначением нерекондованных схем эрадикационной терапии. Предлагаемые современными международными и российскими рекомендациями способы повышения эффективности эрадикационной терапии [3, 4] способны существенно улучшить результаты лечения, однако, к сожалению, не всегда используются на практике.

Распространенность инфекции *H. pylori*, а также эффективность схем эрадикационной терапии отличаются в разных регионах Российской Федерации, что обусловлено, в первую очередь, разной распространенностью резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* [7–12].

Анализ методов диагностики инфекции *H. pylori* и особенностей назначаемых схем эрадикационной терапии в разных регионах РФ позволяет получить представление о выполнении существующих рекомендаций по ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями и реальной эффективности используемых режимов терапии.

Материалы и методы

«Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori*» (Hp-EuReg) – проспективное многоцентровое наблюдатель-

ное исследование, которое проводится по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты. Регистр объединяет данные о реальной клинической практике ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в большинстве европейских стран и России и представляет собой отражение текущей ситуации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [13].

Сбор и управление информацией, получаемой в ходе исследования, осуществляется с помощью Научно-исследовательской электронной базы сбора данных REDCap (Research Electronic Data Capture), размещенной на серверах Ассоциации гастроэнтерологии Испании (Asociación Española de Gastroenterología; www.aegastro.es). REDCap обеспечивает:

- 1) интуитивно понятный интерфейс для ввода данных;
- 2) возможность аудита для отслеживания манипулирования данными и экспортных процедур;
- 3) автоматизацию экспорта данных для их обработки в основных статистических программах;
- 4) процедуры для импорта данных из внешних источников [14].

В онлайн-базу данных Hp-EuReg вносятся основные сведения: пол, возраст, этническая принадлежность, диагноз, показания к эрадикации *H. pylori*, сведения о ранее проведенных курсах антихеликобактерной терапии, метод выявления *H. pylori*, схема и длительность антихеликобактерной терапии, метод контроля эрадикации, эффективность и нежелательные явления терапии.

В статье представлены результаты анализа данных пациентов, внесенных в регистр Hp-EuReg клиническими центрами Казани в период с 2013 по 2019 г.

Результаты

Проанализированы данные внесенных в регистр 437 пациентов, у которых выявлена инфекция *H. pylori* и назначен курс эрадикационной терапии в соответствии с имеющимися

показаниями. Все включенные в регистр пациенты принадлежали к европеоидной расе, средний возраст составил 42,7±15,9 года, в том числе 248 женщин (56,8%, средний возраст – 43,87±16,6 года) и 189 мужчин (43,2%, средний возраст – 41,1±14,9 года).

Показания для проведения эрадикационной терапии *H. pylori* определены в соответствии с положениями IV и V Маастрихтского консенсуса, рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и VI Национальных рекомендаций по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний [3–5, 15–17].

Среди пациентов, включенных в анализ данных, в большинстве случаев (66,1%) эрадикационная терапия *H. pylori* назначалась в связи с наличием ассоциированного с *H. pylori* хронического гастрита, необходимостью длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, хронического атрофического гастрита, несколько реже – пациентам с язвенной болезнью желудка (5,7%) и двенадцатиперстной кишки (14,7%) и синдромом диспепсии (13,6%).

Методы выявления *H. pylori*, использованные для первичной диагностики, представлены на рис. 1.

Сведения об авторах:

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Абдуллахов Рустам Аббасович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-1509-6776

Сафина Диляра Дамировна – ассистент каф. фундаментальных основ клинической медицины, н.с., «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-5985-3089

Гиздатуллина Алсу Рустамовна – ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-8376-6727

Гимадиева Лилия Завдятовна – ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-3831-7233

Сафина Гульчачак Маратовна – ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-6607-3884

Зиятдинов Айрат Ильдусович – врач-гастроэнтеролог Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-1411-9884

Матурина Альфия Маратовна – врач-гастроэнтеролог Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-8507-5666

Olga P. Nyssen – Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ORCID: 0000-0002-4920-9310

Francis Megraud – Professor of Bacteriology, Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux Cedex, France. ORCID: 0000-0002-2481-1612

Colm O'Morain – Emeritus Professor of Medicine, Trinity College Dublin – Faculty of Health Sciences, Trinity College Dublin; Dublin/IE, Faculty of Health Sciences, Dublin, Ireland. ORCID: 0000-0002-1847-6782

Javier Perez-Gisbert – Department of Gastroenterology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ORCID: 0000-0003-2090-3445

Обращает на себя внимание преобладание быстрого урезинового теста – БУТ (44,2% случаев) и гистологического/цитологического метода (59,6% случаев) для первичной диагностики *H. pylori*, что связано с частым использованием эзофагогастродуоденоскопии.

Вместе с тем неинвазивные методы выявления *H. pylori*, рекомендованные V Маастрихтским консенсусом и рекомендациями РГА, применялись лишь у 17,6% пациентов, в том числе серологический метод (определение антител – АТ иммуноглобулина – IgG к *H. pylori* в крови) – у 6,2%, ¹³C-уреазный дыхательный тест (С13-УДТ) – у 9,2%, тест на определение антигена (АГ) *H. pylori* в стуле – у 2,3% пациентов.

В 21,7% случаев (95 пациентов) для первичной диагностики использованы 2 метода обнаружения *H. pylori*, чаще всего – сочетание БУТ и гистологического/цитологического методов (19%), реже – гистологического/цитологического с одним из неинвазивных методов (2,3%) или сочетание двух неинвазивных методов выявления *H. pylori*.

Анализ частоты назначения различных эрадикационных схем в качестве терапии 1-й линии проведен у 379 пациентов. Наиболее популярными в качестве терапии 1-й линии остаются схемы тройной терапии, которые рекомендованы 279 (73,6%) пациентам, в том числе тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин, назначена 245 (64,6%) пациентам в качестве терапии 1-й линии. Тройная схема эрадикации, включающая ИПП, амоксициллин и метронидазол, назначена 15 (4%) пациентам; в 6 (1,6%) случаях рекомендована тройная схема, в состав которой входили кларитромицин и метронидазол; в 4 (1%) – сочетание амоксициллина с левофлоксацином, в 9 (2,4%) – тройная схема, включающая ИПП, амоксициллин и другой антибактериальный препарат. Схема стандартной тройной терапии, усиленная добавлением висмута трикалия дицитрата (ВТД), рекомендована в качестве терапии 1-й линии 82 (21,6%) пациентам. Стандартная квадротерапия (ИПП, ВТД, тетрациклин, метронидазол) назначена 3 (0,8%) пациентам, другие варианты квадротерапии – 6 (1,6%); различные варианты последовательной терапии – 3 (0,8%), двойные схемы (сочетание ИПП и одного антибактериального препарата) – 6 (1,6%) пациентам (рис. 2).

При анализе длительности назначенных схем эрадикационной терапии 1-й линии отмечено преобладание 14-дневных режимов, которые рекомендованы 87,3% пациентам, 7- и 10-дневные схемы назначены в 7,6 и 5,1% случаев соответственно.

Наиболее часто использованные эрадикационные схемы 1-й линии и их продолжительность представлены в таблице.

Таким образом, в преобладающем большинстве случаев назначений как стандартной тройной терапии (94,6%), так и тройной терапии, усиленной препаратом висмута (95%), выполнялись рекомендации по соблюдению 14-дневного курса эрадикационной терапии.

В ряде случаев эрадикационная терапия 1-й линии дополнялась назначением пробиотиков (37,9%) и пребиотиков (14,5%).

В качестве ИПП в схемах эрадикационной терапии 1-й линии наиболее часто назначался пантопразол (61,4%),

Контактная информация:

Абдуллахов Сайяр Рустамович – к.м.н., доц., зав. каф. фундаментальных основ клинической медицины, с.н.с., «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Тел.: +7(843)236-79-72; e-mail: sayarabdul@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9542-3580

реже – эзомепразол (17,5%), омепразол (11,4%) и рабепразол (9,5%); назначение пантопразола в качестве базисного препарата превалировало в схемах стандартной тройной терапии (84,8%).

В соответствии с положениями V Маастрихтского консенсуса и рекомендациями РГА [3, 4] контроль эффективности эрадикационной терапии у всех пациентов проводили не ранее, чем через 4 нед после завершения лечения. Контрольный тест для оценки эффективности эрадикационной терапии в указанные сроки проведен у 202 (46,2%) пациентов. В качестве методов оценки эффективности эрадикации практически с одинаковой частотой использованы как неинвазивные, так и инвазивные методы определения *H. pylori*: С13-УДТ – в 31,7%, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в стуле/моноклональный тест на АГ *H. pylori* в кале – в 28,7%, БУТ – в 22,3%, гистологическое/цитологическое исследование – в 26,2% случаев. В 2% случаев для контроля эффективности эрадикации использован серологический метод вы-

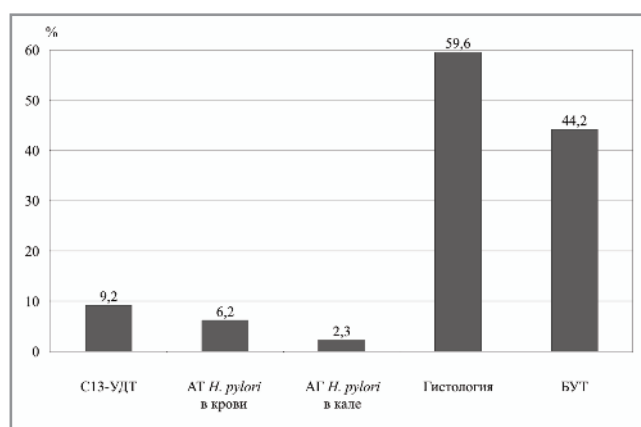


Рис. 1. Частота использования различных методов определения *H. pylori* для первичной диагностики (число пациентов – 437, количество выполненных тестов – 532).

Примечание. Здесь и далее на рис. 3: АТ *H. pylori* в крови – серологический метод (определение АТ IgG к *H. pylori* в крови); АГ *H. pylori* в кале – определение АГ *H. pylori* в кале методом иммуноферментного анализа/ПЦР; гистология – гистологический/цитологический метод.

явления IgG к *H. pylori*, не рекомендуемый для этой цели (рис. 3).

В анализ эффективности разных схем эрадикационной терапии 1-й линии (modified intention-to-treat – mITT; per protocol – PP) включили данные 173 пациентов. Эффективность наиболее часто назначаемых схем составила: 87,0% (mITT) и 88,7% (PP) в случае стандартной тройной терапии, включавшей ИПП, кларитромицин, амоксициллин; 87,9% (mITT, PP) – стандартной тройной терапии, усиленной препаратом висмута (ИПП, ВТД, кларитромицин, амоксициллин). Необходимо отметить низкую эффективность эрадикации при применении 10-дневной схемы стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин), которая составила 77,8%.

В анализ схем терапии 2-й линии включены данные 20 пациентов. В качестве 2-й линии назначены как рекомендованные схемы квадротерапии, в частности ИПП, ВТД, метронидазол, тетрациклин – в 5% случаев, так и, к сожалению, схемы тройной терапии, в состав которых входили антибактериальные препараты, не рекомендованные в качестве компонентов терапии 2-й линии. В частности, схема,

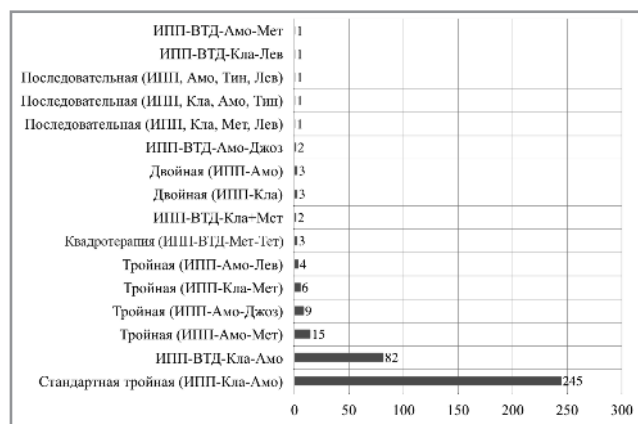


Рис. 2. Схемы эрадикационной терапии, назначенные в качестве терапии 1-й линии (n=379).

Примечание. Амо – амоксициллин, Кла – кларитромицин, Лев – левофлоксацин, Мет – метронидазол, Тет – тетрациклин, Тин – тинидазол, Джоз – джозамицин.

Частота назначения и длительность схем эрадикационной терапии 1-й линии (n=379)

Терапия	Число пациентов, получивших схему эрадикационной терапии 1-й линии (n=379)		Продолжительность терапии 1-й линии, дней (%)		
	абс.	%	7 дней (%)	10 дней (%)	14 дней (%)
Стандартная тройная (ИПП, кларитромицин, амоксициллин)	245	64,6	0,4	5,0	94,6
Стандартная тройная, усиленная препаратом висмута (ИПП, ВТД, кларитромицин, амоксициллин)	82	21,6	0	5,0	95,0
Тройная (ИПП, амоксициллин, метронидазол)	15	4,0	100	–	–
Тройная (ИПП, амоксициллин, джозамицин)	9	2,4	–	55,6	44,4
Тройная (ИПП, кларитромицин, метронидазол)	6	1,6	66,7	–	33,3
Тройная (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин)	4	1,0	–	100	–
Квадротерапия (ИПП, ВТД, метронидазол, тетрациклин)	3	0,8	50,0	–	50,0
Другие схемы	15	4,0	–	–	–

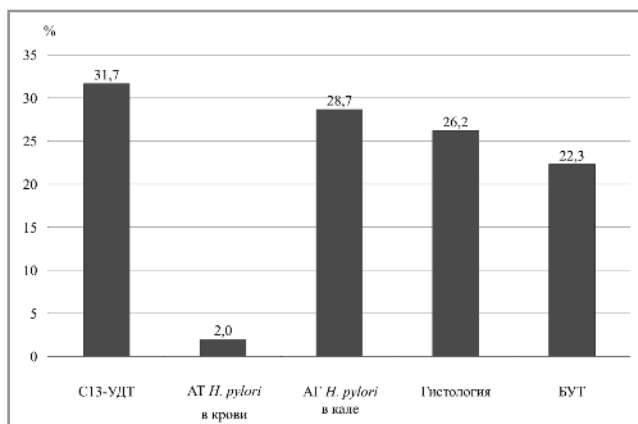


Рис. 3. Методы определения *H. pylori*, использованные для оценки эффективности эрадикационной терапии (%).

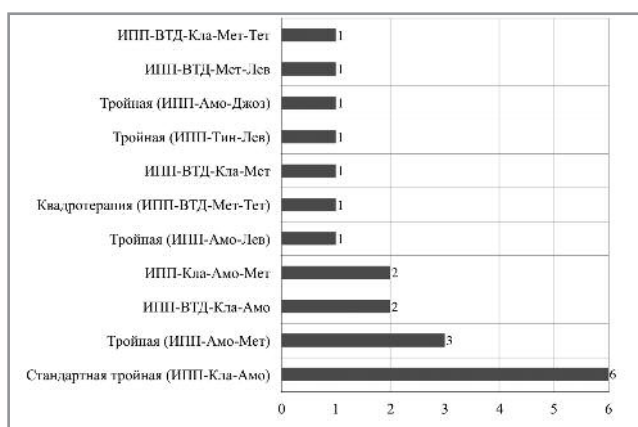


Рис. 4. Схемы эрадикационной терапии, назначенные в качестве терапии 2-й линии (n=20).

содержащая ИПП, амоксициллин и кларитромицин, рекомендована 6 (30%) пациентам; ИПП, амоксициллин и метронидазол – 3 (15%) пациентам; стандартная тройная схема, усиленная препаратом висмута (ИПП, ВТД, амоксициллин, кларитромицин), – в 10% случаев; другие варианты квадротерапии, в том числе квадротерапия без препаратов висмута, – в 10%; у 6 (30%) пациентов схема терапии 2-й линии включала другие комбинации антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП (рис. 4).

Продолжительность терапии 2-й линии (в анализ включены данные 17 пациентов) составляла преимущественно 14 дней (58,8% назначений), меньшее число пациентов получали терапию в течение 10 дней (23,6%) и 7 дней (17,6%).

Обсуждение

В данной статье проведен анализ особенностей диагностики инфекции *H. pylori* и назначения эрадикационной терапии на основе данных 437 пациентов, внесенных в регистр Нр-EuReg в Казани с 2013 по 2019 г.

По результатам оценки частоты использования разных методов первичной диагностики *H. pylori* оказалось, что предпочтение по-прежнему отдается инвазивным методам – БУТ и гистологическому/цитологическому методу, которые назначены в 44,2 и 60% случаев соответственно. Надо сказать, что преобладание инвазивных методов выявления

H. pylori наблюдается в целом в России, о чем говорят данные анализа российской части Европейского регистра *H. pylori* [18]. Во многом это связано с высокой частотой применения эзофагогастродуоденоскопии и возможностью получения биопсии. Следует отметить, что на диагностическую точность гистологического метода могут оказать влияние количество биоптатов и место их забора. При малой обсемененности *H. pylori*, а также при утрате бактерий в процессе подготовки препаратов вероятны ложноотрицательные результаты. Подобные проблемы описаны и в отношении БУТ, положительный результат которого свидетельствует о наличии *H. pylori* и дает возможность назначать лечение, однако отрицательный не позволяет исключить *H. pylori*, поэтому БУТ не рекомендован для оценки эффективности эрадикации [19]. По этой причине рекомендуется использование двух методов, что в Казани выполнено в 21,7% случаев.

Неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori* (определение АТ IgG к *H. pylori* в крови, C13-УДТ и тест на определение АГ *H. pylori* в стуле) применены лишь у 6,2, 9,2 и 2,3% пациентов соответственно. Эти значения несколько ниже результатов, полученных при анализе данных пациентов, наблюдавшихся в те же годы в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова, где частота использования неинвазивных методов определения *H. pylori* в качестве первичной диагностики составила 41% в 2014 г. и 25,2% – в 2019 г. в случае серологического метода, 13% – в 2013 г. и 31% – в 2019 г. для C13-УДТ и снизилась с 10,0% в 2013 г. до 4% к 2019 г. в случае теста на определение АГ *H. pylori* в стуле [20]. Международные рекомендации по предпочтению неинвазивных тестов основываются на данных об их более высокой чувствительности и специфичности.

Контроль эффективности эрадикации проведен через 30 и более дней после завершения терапии у 46,2% больных. Отсутствие контроля эрадикации *H. pylori* является чрезвычайно частой ошибкой в реальной клинической практике, которая не обеспечивает оценку эффективности лечения инфекционного заболевания у конкретного больного и затрудняет анализ данных о локальной эффективности схем терапии.

Примечательно, что среди методов диагностики, используемых для оценки эффективности эрадикационной терапии, выше доля неинвазивных методик, таких как C13-УДТ, который выполнен в 31,7%, и ПЦР/моноклональный тест на АГ *H. pylori* в кале – в 28,7% случаев. Эти цифры сопоставимы с общероссийскими показателями частоты применения неинвазивных тестов для контроля эрадикации *H. pylori*, а в случае C13-УДТ даже несколько превышают их: так, по результатам анализа общероссийской части регистра показана тенденция к увеличению доли неинвазивных методов контроля эрадикации в период с 2013 по 2018 г.: C13-УДТ до 18,3% и ПЦР/моноклонального теста выявления АГ *H. pylori* в кале до 29,3% [21]. Однако следует отметить, что международные рекомендации указывают на необходимость определения АГ *H. pylori* в кале именно методом иммуноферментного анализа, тогда как в российских рекомендациях нет такого строгого ограничения и допускается выявление АГ *H. pylori* в кале любым лабораторным способом [3, 4].

Несмотря на рекомендации международных экспертов не применять БУТ в качестве метода оценки эффективности эрадикационной терапии в связи с его недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью, этот метод использовали в 22,3%, а цитологический/гистологический –

в 26,2% случаев. В тот же период времени в Москве назначения БУТ и цитологического/гистологического исследований для оценки эффективности эрадикации встречались только в 1,2 и 0,8% случаях соответственно [19].

К сожалению, серологический метод выявления IgG к *H. pylori* для контроля эффективности эрадикации использован в 2% случаев, что является принципиально неправильным в связи с длительностью сохранения высокого титра АТ в крови даже в случае успешной эрадикации бактерии. Анализ общероссийской части регистра показал, что частота назначения серологического теста с целью контроля эффективности эрадикационной терапии уменьшилась в клинических центрах России с 8,2% в 2013 г. до 6,1% к 2018 г. [21, 22].

Анализ частоты назначения схем эрадикационной терапии 1-й линии показал, что наиболее часто рекомендуемыми в качестве терапии 1-й линии оказались схемы стандартной тройной (ИПП, амоксициллин, кларитромицин; 64,6%) и стандартной, усиленной препаратами висмута (ИПП, ВТД, амоксициллин, кларитромицин; 21,6%) терапии. В обоих случаях доминировали схемы продолжительностью 14 дней (94,6 и 95,0% соответственно), что соответствует принятым в России клиническим рекомендациям. Назначение 14-дневных схем приводит к повышению эффективности эрадикационной терапии; применение более коротких 10-дневных курсов эрадикации обосновано только в тех регионах, где локальными клиническими исследованиями доказана их высокая эффективность [3, 4].

Результаты проведенного исследования подтвердили неэффективность в Казани 10-дневной стандартной тройной терапии (77,8% мГТТ), что сопоставимо с данными по эффективности 10-дневной стандартной тройной терапии, полученными в Москве (79% мГТТ; 81% РР) [20] и при анализе общероссийской части регистра (59% ГТТ; 79% РР) [21]. Увеличение продолжительности стандартной тройной терапии до 14 дней приводило к повышению эффективности эрадикации *H. pylori* до 87,0%. Данный уровень эрадикации при использовании стандартной тройной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин) объясняется, по-видимому, низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе, который, по данным ряда исследований, не превышает 15% [7, 23, 24].

Добавление к стандартной тройной терапии препарата висмута приводит к повышению эффективности лечения [25], в том числе в случае штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину [26, 27]. В данный анализ вошли результаты оценки эффективности стандартной тройной терапии, усиленной висмутом, 33 пациентов, у 29 из которых терапия оказалась успешной (87,9%). Малое число больных может отразиться на достоверности данного показателя. Более определенно высказаться о преимуществах добавления ВТД к препаратам тройной терапии в Казани с позиций эффективности и безопасности мы сможем при увеличении количества наблюдений. О наличии преимущества свидетельствуют результаты опубликованного в 2020 г. исследования, в котором эффективность эрадикационной терапии, включавшей ИПП, ВТД, амоксициллин, кларитромицин, в данном регионе составила 91,9% [28]. Сходные результаты, показывающие высокий уровень эрадикации *H. pylori*, превышающий 90%, при применении стандартной тройной терапии, усиленной препаратом висмута, показаны в ряде опубликованных ранее работ [29–31], а также при анализе данных общероссийской [18] и международной части регистра Нр-EuReg [32].

В качестве одного из способов повышения эффективности эрадикации *H. pylori* наряду с увеличением продолжи-

тельности терапии и добавлением ВТД, рекомендовано использование эзомепразола или рабепразола в схемах эрадикационной терапии [3, 4]. Следует отметить, что в Казани преобладает назначение пантопразола (61,4%) в составе схем эрадикационной терапии 1-й линии, в том числе в 84,8% случаев в стандартной тройной терапии. Включение в эрадикационные схемы пантопразола, возможно, является одной из причин, не позволяющих достичь 90% порога эрадикации при назначении стандартной тройной терапии, несмотря на низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе. Использование оптимальных с позиции повышения эффективности эрадикации эзомепразола и рабепразола, в том числе с учетом распределения полиморфизмов гена *CYP2C19* в регионе [33], вероятно, позволило бы добиться более высокого уровня эрадикации *H. pylori*.

Несмотря на имеющиеся российские рекомендации, опирающиеся на распространенность резистентных к метронидазолу штаммов *H. pylori* [34], встречались схемы, в состав которых входил метронидазол: 4% пациентам рекомендована тройная схема эрадикации, включающая амоксициллин и метронидазол, 1,6% – кларитромицин и метронидазол. Схемы, содержащие метронидазол, назначали преимущественно на 7 дней, что говорит о недостаточной информированности врачей, назначавших данные схемы, как в отношении недопустимости включения метронидазола в состав трехкомпонентных схем 1-й линии, так и в отношении длительности эрадикационной терапии. Использование тройной терапии, включающей ИПП, амоксициллин и левофлоксацин (1,05%), не рекомендуется в качестве терапии 1-й линии в связи с высоким риском формирования резистентности к левофлоксацину как *H. pylori*, так и других представителей микробиоты. Неприемлемым является и использование «двойных» схем, содержащих ИПП и один антибактериальный препарат, которые назначали 1,6% пациентов.

Существующие рекомендации допускают возможность назначения стандартной квадротерапии (ИПП, ВТД, метронидазол, тетрациклин) в качестве терапии 1-й линии (в частности, при наличии аллергической реакции к аминопенициллинам/макролидам или недавнем предшествующем приеме макролидов) [3, 4, 35]. Анализ данных свидетельствует о крайне низкой частоте назначения стандартной (0,8%) или любых других режимов квадротерапии (1,6%) в Казани.

В последних согласительных документах допускается возможность добавления пробиотика для повышения эффективности эрадикационной терапии [3, 4]. Включение пробиотика, как предполагается, уменьшает вероятность нежелательных явлений на фоне приема антибактериальных препаратов, что, свою очередь, способствует повышению приверженности пациента лечению и проведению полного курса эрадикационной терапии. Вместе с тем в качестве возможных средств, повышающих эффективность эрадикационной терапии, рекомендуется прием лишь определенных пробиотиков [36]. Помимо этого, последние рекомендации РГА допускают использование цитопротектора – ребамипида при применении тройной терапии для повышения уровня эрадикации микроорганизма [37, 38]. Эффективность такого подхода подтверждена недавним метаанализом [39].

При выборе схемы эрадикации 2-й линии классическая квадротерапия, включавшая ИПП, ВТД, метронидазол и тетрациклин, рекомендована лишь 5% пациентов; в большинстве случаев назначены схемы, не рекомендованные существующими согласительными документами, в том числе и схемы тройной терапии, в состав которых входили ИПП, амоксициллин и кларитромицин.

Заключение

Анализ данных многоцентрового международного наблюдательного исследования Hp-EuReg позволяет оценить реальную клиническую практику диагностики инфекции *H. pylori* и локальную эффективность схем эрадикационной терапии. Проведенный анализ данных позволил выявить наиболее часто используемые методы как первичной диагностики *H. pylori*, так и контроля эффективности эрадикационной терапии, применяемые в клинических центрах Казани. Отмечена более высокая, по сравнению с общероссийской, частота применения С13-УДТ, обладающего высокими чувствительностью и специфичностью, для контроля эрадикации. Наряду с этим остается высокой доля инвазивных и менее чувствительных БУТ и цитологического/гистологического методов определения *H. pylori*. Особо следует подчеркнуть низкую частоту проведения контрольных тестов, что ограничивает возможности анализа данных об эффективности терапии.

Несмотря на низкую резистентность *H. pylori* к кларитромицину в регионе, эффективность наиболее часто назначаемой в г. Казани 14-дневной стандартной тройной терапии 1-й линии (87,0% мГТТ) не достигает рекомендованного уровня в 90%. Это можно объяснить недостаточным снижением кислотной продукции при использовании не оптимальных ИПП.

Анализ результатов исследований, проведенных как в Казани, так и в других городах России, свидетельствует о вероятности достижения более высокого уровня эрадикации при использовании стандартной тройной терапии с использованием эзомепразола или рабепразола, а также при добавлении в схему эрадикации ВТД. Дальнейший набор пациентов в регистр и повышение частоты проведения контрольных тестов позволят уточнить локальные рекомендации по повышению эффективности терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Zamani M, Ebrahimbabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76. doi: 10.1111/apt.14561
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. *Florence Consensus Report*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;1:55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;1:55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2(138):3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and associated with *Helicobacter pylori* diseases (V Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;2(138):3-21 (In Russ.)].
- Graham DY, Lee YC, Wu MS, Graham DY. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence based medicine rather than medicine based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177-86. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
- Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Абузарова Э.Р. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:24-9 [Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Abuzarova ER, et al. Resistance to Helicobacter pylori to clarithromycin in Kazan. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;8:24-9 (In Russ.)].
- Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;11:84-93 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Abdulkhakov RA. Eradication Therapy of *Helicobacter pylori*: present and future. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;11:84-93 (In Russ.)].
- 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
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:15-7 [Osipenko MF, Bikbulatova EA, Shakalite YuD, et al. Resistance to *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:15-7 (In Russ.)].
- Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015;4:10 [Simanenkov VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing. *Attending Physician*. 2015;4:10 (In Russ.)].
- Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011;21(2):37-42 [Dehnic NN, Kostyakova EA, Punin AA, et al. *H. pylori* antibiotic resistance: results of a microbiological regional study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(2):37-42 (In Russ.)].
- McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24(5). doi: 10.1111/hel.12630
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. *Florence Consensus Report*. 2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;6:40-54 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;6:40-54 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50-61 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

18. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35-42 [Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):35-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890235-42
19. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018;91(12):133-9 [Bordin DS, Voynovan IN, Kolbasnikov SV, Embutnieks YuV. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2018;91(12):133-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020
20. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YuV, et al. European registry *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):12-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567
21. 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 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24 [Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina 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
22. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):33-8 [Bordin DS, Yanova OB, Abdulkhakov RA, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg protocol): The first results of Russian centers. *Therapeutic Archive*. 2016;88(2):33-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688233-38
23. Халикова А.Р., Файзуллина Р.А., Ахметов И.И. и др. *Helicobacter pylori*-ассоциированная инфекция у детей города Казани и факторы, оказывающие влияние на эффективность ее эрадикации. *Гены и Клетки*. 2014;9(3-2):272-5 [Khalikova AR, Fayzullina RA, Akhmetov II, et al. *Helicobacter pylori*-associated infection in children in Kazan and factors affecting the effectiveness of its eradication. *Genes and Cells*. 2014;9(3-2):272-5 (In Russ.)].
24. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и др. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008–2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;2:146-51 [Pozdeev OK, Morozova LG, Pozdeeva AO, et al. Monitoring of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in the Republic of Tatarstan in 2008–2013. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;2:146-51 (In Russ.)].
25. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2). doi: 10.1111/hel.12565
26. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010;15:233-8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x
27. Malferteiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:538-9. doi: 10.1038/nrgastro.2010.131
28. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И. и др. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестн. современной клинической медицины*. 2020;13(1):46-53 [Safina DD, Abdulkhakov SR, Markelova MI, et al. Eradication therapy of *Helicobacter pylori* and intestinal microbiota in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2020;13(1):46-53 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53
29. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дигидрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:12-6 [Maev IV, Samsonov AA, Korovina TI, et al. Bismuth tripotassium dicitrate increases the effectiveness of first-line anti-*Helicobacter* therapy. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;8:12-6 (In Russ.)].
30. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS et al. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2010;15:343. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00771.x
31. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2018;3:8-12 [Bordin DS, Mareyeva DV, Tokmulina RA, et al. How to Increase the Eradication Therapy Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2018;3:8-12 (In Russ.)].
32. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:89-98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048
33. Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И. и др. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. *Практическая медицина*. 2012;3(58):53-5 [Khalikova AR, Arkhipova AA, Akhmetov II, et al. The study of cytochrome P-450 CYP2C19 gene polymorphisms in population of Tatars living in the Republic of Tatarstan. *Practical medicine*. 2012;3(58):53-5 (In Russ.)].
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4-21 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
35. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76-89 [Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76-89 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
38. 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
39. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9). doi: 10.3390/jcm8091498

Поступила 18.05.2020