

# Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование

Д.Н. АНДРЕЕВ, И.В. МАЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, А.А. САМСОНОВ, Е.В. ПАРЦВАНИЯ-ВИНОГРАДОВА

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

## Резюме

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения ребамипида в составе схемы тройной эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori*.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 94 пациента с неосложненной *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью (ЯБ) желудка / двенадцатиперстной кишки. В процессе рандомизации пациенты разделены на три группы в зависимости от назначаемой терапии. Первая группа ( $n=36$ ) получила классическую тройную схему ЭТ первой линии (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Пациентам второй группы ( $n=33$ ) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением в ее состав ребамипида (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней. Пациентам третьей группы ( $n=25$ ) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением ребамипида (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней, с пролонгацией приема ребамипида на протяжении последующих 20 дней. Эффективность ЭТ определялась дыхательным тестом через 6 нед после окончания лечения. Побочные явления регистрировались пациентами в специально разработанных дневниках. Всем пациентам с ЯБ желудка на 6-й неделе проводилось гистологическое исследование биоптатов антрального отдела и тела желудка с оценкой воспалительной активности процесса по балльной системе в соответствии с обновленной Сиднейской системой.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 77,7% (ИТТ), 82,3% (ПП), во второй – 81,8% (ИТТ), 84,4% (ПП), а в третьей – 84% (ИТТ), 87,5% (ПП). Применение ребамипида в составе тройной схемы ЭТ ассоциировалось с повышением эффективности эрадикации *H. pylori* как при одновременном использовании со схемой [отношение шансов (ОШ) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32–4,24], так и при последующем пролонгированном приеме (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,34–6,7). Отмечена несколько более выраженная динамика эпителизации эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к 21-м и 28-м суткам в третьей группе пациентов. Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой: 22,2% в первой группе, 24,2% во второй группе и 20% в третьей группе. При патоморфологической оценке биоптатов пациентов с ЯБ желудка на 6-й неделе после проведенного лечения выявлены достоверные различия между первой и третьей группами по показателю воспалительной активности в антральном отделе желудка ( $2\pm 0,63$  против  $1,4\pm 0,52$ ;  $p=0,0399$ ).

**Заключение.** Включение ребамипида в состав классической тройной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* повышает эффективность лечения и не влияет на профиль безопасности. В постэрадикационный период целесообразно продолжение использования ребамипида для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка и регрессии воспалительных процессов.

*Ключевые слова:* *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, эрадикация, цитопroteкция, ребамипид.

## Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study

D.N. ANDREEV, I.V. MAEV, D.T. DICHEVA, A.A. SAMSONOV, E.V. PARTZVANIA-VINOGRADOVA

A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry, University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Purpose of the study.** To evaluate the effectiveness and safety of the use of rebamipide as part of the triple eradication therapy (ET) scheme of *Helicobacter pylori* infection.

**Materials and methods.** A prospective, randomized comparative study included 94 patients with uncomplicated *H. pylori*-associated stomach / duodenal ulcer. In the process of randomization, patients are divided into three groups depending on the intended therapy. The first group ( $n=36$ ) received a classical triple scheme of the first-line ET (omeprazole 20 mg twice a day, amoxicillin 1000 mg twice a day, clarithromycin 500 mg twice a day) for 10 days. Patients of the second group ( $n=33$ ) were assigned a classical triple scheme of ET with the inclusion of rebamipide (omeprazole 20 mg twice a day, amoxicillin 1000 mg twice a day, clarithromycin 500 mg twice a day, rebamipide 100 mg 3 times a day) for 10 days. Patients of the third group ( $n=25$ ) were assigned a classical triple scheme of ET with the inclusion of rebamipide (omeprazole 20 mg twice a day, amoxicillin 1000 mg twice a day, clarithromycin 500 mg twice a day, rebamipide 100 mg 3 times a day) in for 10 days, with the prolongation of the administration of rebamipide for the next 20 days. The effectiveness of ET was determined by the respiratory test after 6 weeks after the end of treatment. Adverse events were recorded by patients in specially developed diaries. All patients with gastric ulcer at the 6th week underwent a histological examination of the biopsy specimens of the antrum and the body of the stomach, assessing the inflammatory activity of the process on a point system in accordance with the updated Sydney system.

**Results and discussion.** Efficiency of *H. pylori* eradication in the first group was 77.7% (ITT), 82.3% (PP), in the second group – 81.8% (ITT), 84.4% (PP), and in the third group – 84% (ITT), 87.5% (PP). The use of rebamipide in the triple ET regimen was associated with an increase in *H. pylori* eradication efficiency, both with simultaneous use with the scheme [odds ratio (OR) 1.16; 95% confidence interval (CI) 0.32–4.24], and with subsequent prolonged admission (OR 1.5, 95% CI 0.34–6.7). A somewhat more pronounced dynamics of the epithelization of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum to the 21st and 28th days in the third group of patients was noted. The incidence of adverse events between the groups was comparable: 22.2% in the first group, 24.2% in the second group and 20% in the third group. In the pathomorphological evaluation of biopsy specimens of patients with gastric ulcer at the 6th week after the treatment, significant differences were revealed between the first and third groups in terms of the inflammatory activity in the antrum stomach ( $2\pm 0.63$  vs.  $1.4\pm 0.52$ ;  $p=0,0399$ ).

**The conclusion.** The inclusion of rebamipide in the classical triple scheme of *H. pylori* ET increases the effectiveness of treatment and does not affect the safety profile. In the post-eradication period, it is advisable to continue the use of rebamipide to potentiate the repair of the gastric mucosa and regress the inflammatory processes.

*Keywords:* *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, eradication, cytoprotection, rebamipide.

ДИ – доверительный интервал  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ИПП – ингибитор протонной помпы  
 ОШ – отношение шансов  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
 СОЖ – слизистая оболочка желудка

ЭТ – эрадикационная терапия  
 ЯБ – язвенная болезнь  
 ИТТ (intention-to-treat) – все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов  
 РР (per-protocol) – пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору, около 4,35 млрд человек инфицированы данным микроорганизмом, что соответствует 45,4% населения Земли [3]. Клиническое значение инфекции *H. pylori* определено ее ведущей ролью в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны, склонных к осложненному течению, и в первую очередь – язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 4]. Согласно последнему обзору, частота развития ЯБ в течение жизни варьирует от 5 до 10% [5]. При этом у *H. pylori*-инфицированных пациентов риск развития ЯБ может достигать 20% [6, 7]. В последние несколько лет отмечается тенденция к снижению частоты развития ЯБ в популяции, однако это заболевание по-прежнему остается наиболее широко распространенной патологией органов пищеварения, вызывающей существенные социально-экономические потери и отрицательно влияющей на качество жизни больных [1, 5, 7].

В настоящий момент эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции *H. pylori* рассматривается как приоритетная тактика снижения риска осложненного течения ЯБ [7]. Помимо этого, успешная ЭТ способствует профилактике рецидива рассматриваемого заболевания [5, 8]. Согласно последним европейским (Маастрихт V, 2015 г.) и североамериканским (Торонто, 2016 г.; ACG, 2017 г.) рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, все схемы ЭТ должны состоять из комбинации нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы (ИПП) [9–11]. Однако с учетом тенденции к снижению эффективности классических схем ЭТ, наблюдающейся в различных регионах мира, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем ЭТ [12–14]. В связи с этим, а также учитывая многофакторность развития ЯБ, важным компонентом комплексного лечения *H. pylori*-ассоциированной формы этого заболевания является использование средств, оказывающих цитопротективное действие по отношению к слизистой оболочке желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки [15, 16].

С 2016 г. арсенал цитопротективных лекарственных средств, используемых в качестве гастро- и энтеропротекторов в России, расширен за счет регистрации нового препарата – ребамипида (Ребагит; PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия) [15, 17]. Механизмы действия данного препарата заключаются в стимулировании синтеза простагландинов PGE2 и PGI2 и гликопротеинов СОЖ, а также в ингибиро-

вании продуктов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [16, 18, 19]. Ребамипид не обладает собственным антибактериальным эффектом, однако в экспериментальных исследованиях показано, что данный препарат способен блокировать важнейший этап экспрессии вирулентных свойств *H. pylori* – адгезию к эпителиоцитам СОЖ [16, 17, 20, 21]. Данные характеристики ребамипида находят свое отражение в клинических исследованиях. Так, недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), обобщивших результаты лечения 611 пациентов, продемонстрировал, что включение ребамипида в состав схем ЭТ способствует повышению эффективности лечения: отношение шансов (ОШ) 1,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,53 [22]. Тем не менее стоит отметить, что преобладающее большинство исследований, в которых продемонстрированы обнадеживающие результаты применения ребамипида в рамках ЭТ, выполнены на популяции пациентов из стран Азии, где, в отличие от стран Европы, наблюдается высокая частота полиморфизмов гена *CYP2C19* (\*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3), а также *MDR1* (3435 T/T), обуславливающих изменение профиля фармакокинетики ИПП [23–25]. С учетом принципиальной роли адекватной кислотосупрессии в рамках эрадикации *H. pylori* вышеназванный факт может прямо или опосредованно оказывать влияние на эффективность ЭТ и детерминировать гетерогенность результатов между европеоидной и азиатской расой. Таким образом, с учетом невозможности прямой экстраполяции результатов зарубежных исследований из стран Азии на популяцию российских пациентов, перспективно оценить эффективность и безопасность терапии ребамипидом в составе ЭТ в России в рамках проспективного рандомизированного исследования.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения ребамипида в составе схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

## Материалы и методы

В проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 94 пациента (58 мужчин и 36 женщин) с неосложненной *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка / двенадцатиперстной кишки. Средний возраст пациентов составил 41±9,4 года.

В процессе рандомизации пациентов разделили на три группы в зависимости от назначаемой терапии. Первая группа ( $n=36$ ) получала классическую тройную схему ЭТ первой линии (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Пациентам второй группы ( $n=33$ ) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением в ее состав ребамипида (омепразол 20 мг 2 раза в сутки,

### Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

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

Самсонов Алексей Андреевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

### Контактная информация:

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

амоксциллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней. Пациентам третьей группы ( $n=25$ ) назначалась классическая тройная схема ЭТ с включением ребамипида (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней, с пролонгацией приема ребамипида в течение последующих 20 дней (наряду с ИПП).

Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) использовалось для постановки диагноза ЯБ и оценки эпителизации эрозивно-язвенных изменений СОЖ после терапии. Динамика рубцевания язвенных дефектов оценивалась на 21-е и 28-е сутки исследования.

Скрининг и контроль эрадикации инфекции *H. pylori* производились при помощи дыхательного теста с кинетической оценкой выдыхаемого аммиака (Хелик-тест, Россия). Систематизация результатов клинических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировала высокую точность данной тест-системы при диагностике инфекции *H. pylori* с чувствительностью от 93 до 95% и специфичностью от 82 до 94% [1]. Контроль эрадикации осуществлялся не ранее чем через 6 нед после окончания ЭТ.

Побочные явления терапии регистрировались в дневниках пациентов. Оценивалась частота наиболее специфичных для ЭТ побочных явлений, определенных в опроснике, предложенном специалистами Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHSG) [26]. Для обеспечения репрезентативности оценки профиля безопасности проводимого лечения нами учитывался только 10-дневный период ЭТ, так как пациенты третьей группы продолжали принимать ребамипид в течение 20 дней после проведения ЭТ.

Для оценки гастропротективного и противовоспалительного эффекта проводимой терапии всем пациентам с ЯБ желудка на 6-й неделе проводилось гистологическое исследование биоптатов антрального отдела и тела желудка. Патоморфологическая оценка воспалительной активности осуществлялась по балльной системе в соответствии с обновленной Сиднейской системой [27].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 14.8.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Показатель эффективности раздельно анализировался для популяции intention-to-treat (ИТТ, «все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и per-protocol (РР, «пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу»). В случае исключения пациента из исследования до получения данных об эффективности ЭТ данный параметр в выборке ИТТ замещался методом наихудшего исхода. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно протоколу при оценке финальных выборок четыре пациента исключены из исследования в связи с тем, что не явились на контрольное обследование. Итоговую выборку РР составили 34 пациента первой группы, 32 пациента второй группы и 24 пациента третьей группы.

Эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 77,7% (ИТТ) и 82,3% (РР), во второй – 81,8% (ИТТ) и 84,4% (РР), а в третьей – 84% (ИТТ) и 87,5% (РР) (рис. 1). Применение ребамипида в составе тройной схемы ЭТ ассоциировалось с повышением эффективности эради-

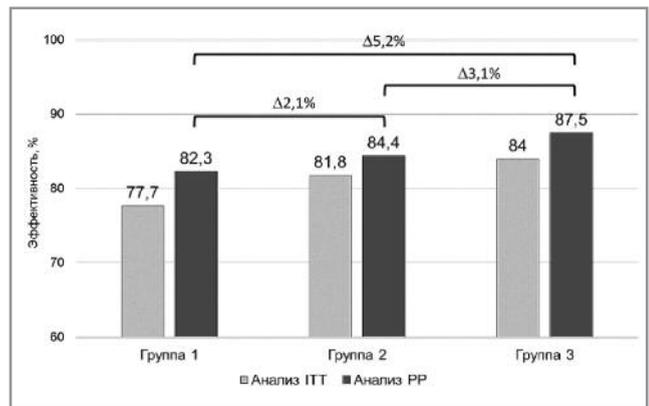


Рис. 1. Эффективность ЭТ в исследуемых группах

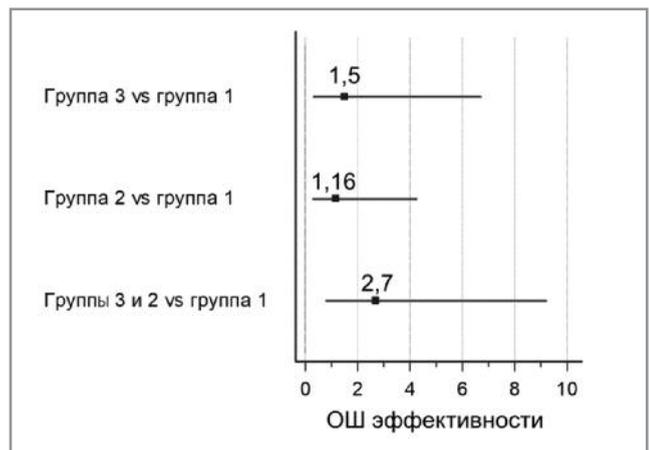


Рис. 2. Влияние ребамипида на эффективность ЭТ при сопоставлении исследуемых групп

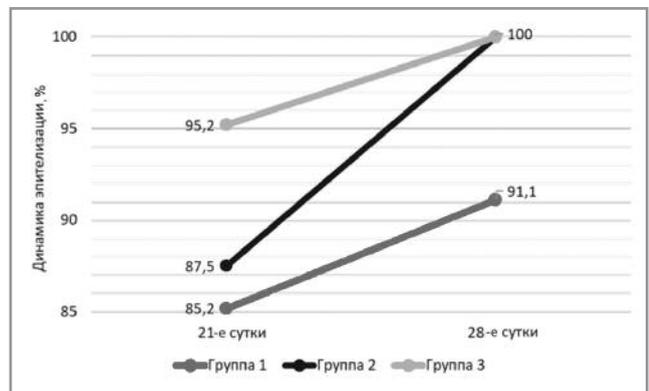


Рис. 3. Динамика рубцевания язвенных дефектов в исследуемых группах

кации *H. pylori* как при одновременном использовании со схемой (ОШ 1,16; 95% ДИ 0,32–4,24), так и при последующем пролонгированном приеме (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,34–6,7) (рис. 2).

Согласно полученным результатам, скорость и частота рубцевания язвенных дефектов между группами оказались фактически сопоставимыми. Однако отмечена несколько более выраженная динамика эпителизации эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в третьей группе пациентов (рис. 3).

Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой: 22,2% в первой группе, 24,2% во второй

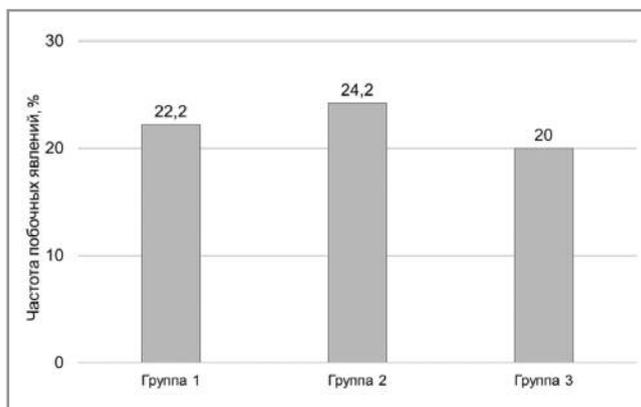


Рис. 4. Безопасность ЭТ в исследуемых группах



Рис. 5. Структура побочных явлений в исследуемых группах

группе и 20% в третьей группе (рис. 4). Выраженных побочных явлений, требующих прекращения курса терапии, не выявлено. При статистическом анализе достоверных различий в безопасности между группами также не найдено. Структура зарегистрированных побочных явлений представлена на рис. 5.

При патоморфологической оценке биоптатов на 6-й неделе после проведенного лечения выявлены различия в активности воспалительного процесса между группами. Так, воспалительная активность в антральном отделе составила  $2 \pm 0,63$  балла в первой группе,  $1,78 \pm 0,67$  во второй группе и  $1,4 \pm 0,52$  в третьей группе (рис. 6). Достоверные различия наблюдались между первой и третьей группами ( $p=0,0399$ ). В теле желудка воспалительная активность процесса составила  $1,9 \pm 0,7$  балла в первой группе,  $1,89 \pm 0,79$  во второй группе и  $1,5 \pm 0,53$  в третьей группе (рис. 7).

## Обсуждение

На текущий момент ЯБ, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*, является одной из самых распространенных патологий верхних отделов ЖКТ [1, 5, 7, 8]. ЭТ, включающая в себя несколько антибактериальных препаратов в сочетании с ИПП, является основным методом лечения данного заболевания, позволяющим существенно снизить частоту рецидивирования ЯБ и предупреждать развитие ее осложнений [5, 7, 8, 12].

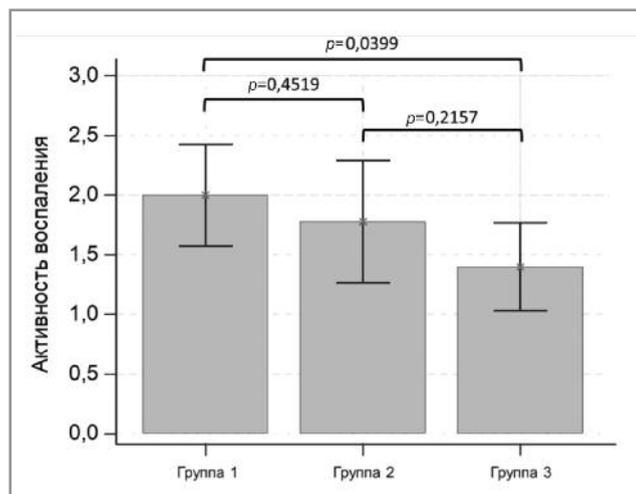


Рис. 6. Активность воспаления в антральном отделе желудка у пациентов с ЯБ желудка к 6-й неделе после лечения в исследуемых группах

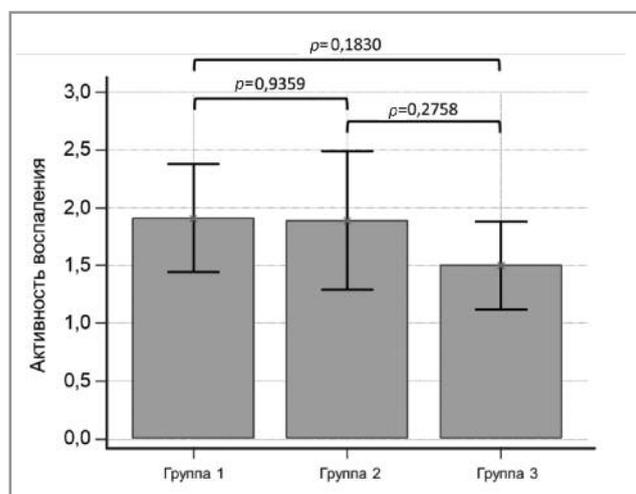


Рис. 7. Активность воспаления в антральном отделе желудка у пациентов с ЯБ желудка к 6-й неделе после лечения в исследуемых группах

В современной клинической гастроэнтерологии большое внимание уделяется вопросам оптимизации ЭТ, позволяющим повысить эффективность лечения [12, 13, 28]. Это обусловлено тенденцией к снижению эффективности классических схем ЭТ, ассоциированной с ростом количества резистентных штаммов *H. pylori* в популяции [28, 29]. Одним из перспективных методов оптимизации ЭТ является включение в состав классических схем гастропротективного препарата ребамипида [15–17]. Данное лекарственное средство способствует улучшению кровоснабжения СОЖ, активизирует ее барьерную и ощелачивающую функцию, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка, оказывает антагонистическое действие по отношению к адгезивным свойствам *H. pylori* [16, 17, 20, 21]. В клинических исследованиях, проведенных в Японии и Южной Корее, показано, что использование ребамипида в схемах ЭТ позволяет повысить эффективность лечения на 11,9% [22]. Однако аналогичных европейских исследований проспективного дизайна не проводилось.

Целью нашего проспективного рандомизированного исследования являлась оценка эффективности и безопасно-

сти применения ребамипида в составе схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В процессе рандомизации нами сформировано три группы в зависимости от получаемого лечения: первая группа – классическая 10-дневная тройная схема, вторая группа – классическая 10-дневная тройная схема с включением ребамипида, третья группа – классическая 10-дневная тройная схема с включением ребамипида с пролонгацией приема данного цитопротектора на 20 сут. По результатам исследования эффективность эрадикации *H. pylori* в первой группе составила 77,7% (ITT), 82,3% (PP), во второй – 81,8% (ITT), 84,4% (PP), а в третьей – 84% (ITT), 87,5% (PP). Частота побочных явлений между группами оказалась сопоставимой. Таким образом, нами выявлена тенденция, соответствующая практике зарубежных специалистов из стран Азии, демонстрирующая прирост эффективности при включении ребамипида в схему ЭТ [22].

Отдельно стоит отметить, что в нашем исследовании отмечена несколько более выраженная динамика эпителизации эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к 21-м и 28-м суткам в третьей группе пациентов. Помимо этого, при патоморфологической оценке биоптатов пациентов с ЯБ желудка на 6-й неделе после проведенного лечения выявлены достоверные различия между первой и третьей группами по показателю воспалительной активности в антральном отделе желудка ( $2 \pm 0,63$  против  $1,4 \pm 0,52$ ;  $p=0,0399$ ). Совокупно данные результаты соответствуют практике наших

зарубежных коллег, свидетельствующих, что в постэрадикационный период целесообразно продолжение использования ребамипида для потенцирования репарации СОЖ и регрессии воспалительных процессов. Так, в РКИ, включившем 309 пациентов, завершивших ЭТ, процент рубцевания язвенного дефекта желудка в группе, продолжавшей прием ребамипида, оказался выше, чем в группе, принимавшей плацебо, согласно анализу PP 80% против 66,1% (95% ДИ 3,1–24,7;  $p=0,013$ ) [30]. В РКИ схожего дизайна, в котором сравнивалась эффективность применения ребамипида или омепразола после окончания ЭТ, продемонстрирована сопоставимая эффективность рубцевания язвенного дефекта желудка к 12-й неделе лечения (81,2% против 82,5%) [31]. В свою очередь тенденция к разрешению воспалительной активности в СОЖ по данным гистологии при применении ребамипида отмечена в ряде других работ [32, 33].

## Заключение

Таким образом, по результатам настоящего проспективного рандомизированного исследования показано, что включение ребамипида в состав классической тройной схемы ЭТ инфекции *H. pylori* повышает эффективность лечения и не влияет на профиль безопасности. В постэрадикационный период целесообразно продолжение использования ребамипида для потенцирования репарации СОЖ и регрессии воспалительных процессов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Infektsiya Helicobacter pylori* [Helicobacter pylori Infection]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.)].
2. Morgan DR, Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2015. doi: 10.1016/j.gastro.2015.03.023
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VW, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина 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*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
5. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
6. Bauer V, Meyer TF. The Human Gastric Pathogen *Helicobacter pylori* and Its Association with Gastric Cancer and Ulcer Disease. *Ulcers*. 2011;2011:Article ID 340157. doi: 10.1155/2011/340157
7. Hansel SL. Peptic Ulcer Disease. In: *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. NY; 2015. doi: 10.1016/j.gastro.2015.03.023
8. Chan FK, Lau JY. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2015.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruggie M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
10. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Renda C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
11. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563
12. 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):94-99 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;86(3):94-99 (In Russ.)].
13. 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. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
14. Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Recent Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9086581. doi: 10.1155/2016/9086581
15. Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при лечении язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Лечебное дело*. 2016;(2):51-57 [Kazyulin AN. Rebamipide for the treatment of peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Lechebnoe Delo*. 2016;(2):51-57 (In Russ.)].
16. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;4(3):261-270. doi: 10.1586/egh.10.25
17. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцивания-Виноградова Е.В. Использование ребамипида в рамках комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: систематизация данных литературы. *Эффектив-*

- ная фармакотерапия. 2017;16:34-36 [Andreev DN, Dicheva DT, Partsvania-Vinogradova EV. Rebamipide in a Combination Therapy of Helicobacter pylori-Associated Gastroduodenal Ulcer: Systematized Published Data. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;16:34-36 (In Russ.)].
18. Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi S, Takemura T, Yoshida N, Kondo M. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci*. 1998 Sep;43(9 Suppl):35S-39S. PMID: 9753224
  19. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K, Miyajima T, Nakamura Y, Yagi N, Naito Y, Mukai F, Kondo M. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139-1144. doi: 10.1007/BF02088229
  20. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, Isogai H, Isogai E, Aihara M, Kikuchi M, Asaka M, Yokota K, Oguma K, Fujii N, Hirai Y. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Aug; 42(8):1895-1899. PMID: 9687380
  21. Suzuki M, Miura S, Mori M, Kai A, Suzuki H, Fukumura D, Suematsu M, Tsuchiya M. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates Helicobacter pylori induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants. *Gut*. 1994 Oct;35(10):1375-1378. doi: 10.1136/gut.35.10.1375
  22. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl 4:20-24. doi: 10.1111/jgh.12769
  23. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(12):1637-1650. doi: 10.1517/14728222.2015.1073261
  24. 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. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
  25. Li M, Li T, Guo S, Liang H, Jiang D. The effect of MDR1 C3435T polymorphism on the eradication rate of H. pylori infection in PPI-based triple therapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6489. doi: 10.1097/MD.00000000000006489
  26. De Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring Helicobacter pylori treatment regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(7):641-643. PMID: 8853251
  27. Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:31-34. doi: 10.1111/j.14401746.2010.06536.x
  28. Andreev D. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710
  29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;4(140):103-110 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Veliev AM. Modern schemes of eradication therapy of infection Helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;4(140):103-110 (In Russ.)].
  30. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):690-693. doi: 10.1007/s00535-007-2076-2
  31. Song KH, Lee YC, Fan DM, et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in Helicobacter pylori-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion*. 2011;84(3):221-229. doi: 10.1159/000329353
  32. Fujioka T, Arakawa T, Shimoyama T, Yoshikawa T, Itoh M, Asaka M, Ishii H, Kuwayama H, Sato R, Kawai S, Takemoto T, Kobayashi K. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 1:146-152. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.20.x
  33. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H, Manabe N, Ito M, Tanaka S, Inoue K, Shiotani A, Akiyama T, Hata J, Haruma K. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. doi: 10.1155/2015/865146

Поступила 16.04.2018