

УДК[616.33 022:579.842.12] 085

Митин Н.А.

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ
В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Резюме. В обзоре указаны пути оптимизации антихеликобактерной терапии. Показатель эффективности эрадикационной терапии (ЭТ) коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма в популяции. Фактором, влияющим на эффективность ЭТ, является полиморфизм генов (CYP2C19, MDR1), определяющий особенность метаболизма препаратов. Удвоение стандартной дозировки ингибитора протонной помпы обеспечивает более выраженный антисекреторный эффект в течение более длительного времени, что повышает эффективность ЭТ. В силу необходимости достижения внутрижелудочного pH>4 на протяжении 90% времени обосновано применение ингибитора протонной помпы нового поколения. Введение препаратов висмута в основные схемы ЭТ демонстрирует положительное влияние на уровень эрадикации и регламентируется современными российскими рекомендациями.

Ключевые слова: эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность, ингибитор протонной помпы, препараты висмута.

Mitin N.A.

**OPTIMIZATION OF ANTIHELICOBACTER THERAPY IN MODERN CLINICAL PRACTICE
Chita State Medical Academy, Chita, Russia.**

Summary: The review indicated ways of optimizing the *Helicobacter pylori* therapy. Performance indicator eradication therapy (ET) is correlated with the prevalence of antibiotic resistance strains in the population. One factor influencing the efficiency of ET, is a gene polymorphism (CYP2C19, MDR1), which is a defining feature of drug metabolism. Doubling unit dose of proton pump inhibitor ensures a more pronounced antisecretory effect for a longer time, which increases the efficiency of ET. In the view of the need to achieve the intragastric pH>4 for 90% of the time the use of an inhibitor of the proton pump of the new generation is justified. The introduction of bismuth drugs in the main ET scheme demonstrates a positive impact on the eradication rate and is regulated in modern Russian recommendations.

Key words: eradication therapy, antibiotic resistance, a proton pump inhibitor, bismuth drugs.

Прошло более четверти века с момента открытия этиопатогенетической роли микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в формировании ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пройденный временной период ознаменовался существенными шагами вперед как в области диагностики, так и в области лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. При этом на сегодняшний день приходится констатировать, что интерес к проблеме инфекции *H. pylori* в мировом медицинском научном сообществе не угасает. Данной проблематике посвящено огромное количество научных работ, освещаемых на ведущих международных и национальных конгрессах [1, 2]. Такой интерес далеко не случаен, ведь уровень инфицированности данным микроорганизмом превышает 50% человеческой популяции, что, учитывая ее связь с заболеваниями, опасными своими исходами (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, аденокарцинома желудка и др.), возводит ее в класс социально значимых проблем [3, 4].

Широкая интеграция тактики выявления и последующего проведения антихеликобактерной терапии (АХТ) с целью эрадикации инфекции в ряде стран Западной Европы, США, Японии и Австралии позволила существенно снизить уровень инфицированности и заболеваемости *H. pylori* - ассоциированными заболеваниями [1, 3, 5, 6]. Однако сегодня стоит признать, что современный этап клинического применения АХТ характеризуется рядом не-

гативных тенденций и в первую очередь снижением эффективности классической тройной схемы эрадикационной терапии (ЭТ) [7, 8].

Поэтому необходимы поиски путей оптимизации антихеликобактерной терапии. Фактором, влияющим на эффективность ЭТ, является полиморфизм генов (CYP2C19, MDR1), определяющий особенность метаболизма препаратов. Удвоение стандартной дозировки ингибитора протонной помпы обеспечивает более выраженный антисекреторный эффект в течение более длительного времени, что повышает эффективность ЭТ. В силу необходимости достижения внутрижелудочного pH>4 на протяжении 90% времени обосновано применение ингибитора протонной помпы нового поколения. Введение препаратов висмута в основные схемы ЭТ демонстрирует положительное влияние на уровень эрадикации и регламентируется современными российскими рекомендациями.

Несмотря на разработку стандартных схем антихеликобактерной терапии, эффективность эрадикации колеблется от 70 до 80%, что заставляет исследователей искать пути оптимизации уже существующих режимов ЭТ. Большинство авторов сходятся во мнении, что показатель эффективности ЭТ коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма *Helicobacter pylori* в популяции. В случае неуспеха ЭТ сохраняется высокий риск рецидивирования *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Помимо этого, значительно увеличивается риск возникновения рака желудка ввиду того, что *Helicobacter pylori* рассматривается в качестве канцерогена 1-го типа (Международное агентство по изучению рака). Все перечисленное иллюстрирует необходимость поиска путей повышения эффективности ЭТ.

Региональные особенности.

Наращение уровня резистентности к антибактериальным препаратам в последние годы привело к необходимости модернизации нынешних схем ЭТ инфекции *Helicobacter pylori* [1–5]. В соответствии с положениями Киотского консенсуса 2015 г., назначая схему эрадикации, нужно руководствоваться данными об успешности конкретных схем в конкретном регионе [6, 7]. Показатель эффективности ЭТ коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма в популяции [8, 9].

Согласно данным Российской группы по изучению *H. pylori*, продолжается рост количества резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* в Москве. Резистентность к амоксициллину выявляется крайне редко. Этот феномен может возникнуть у пациентов, длительно или многократно применявших амоксициллин, как правило, по назначению врачей других профилей. При изучении механизмов формирования резистентности к амоксициллину исследователями была продемонстрирована значимость точечных мутаций в пенициллинсвязывающем белке (PBP-1A).

В России, согласно наблюдениям последних лет, уровень резистентности к кларитромицину колеблется от 8 до 19,3%, что позволяет активно применять его в схемах ЭТ [10, 11]. Из макролидных антибиотиков кларитромицин обладает наибольшей активностью в отношении *H. pylori*. Поэтому во всех международных рекомендациях и рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации именно кларитромицин является обязательным компонентом стандартной эрадикационной терапии 1-й линии. К тому же, учитывая собственное противовоспалительное действие, минимальное влияние на микрофлору, а также способность разрушать бактериальные биопленки, кларитромицин повышает эффективность ЭТ и комплаенс пациентов. Отечественными учеными неоднократно изучалась эффективность кларитромицина [12]. Препарат подтвердил свою высокую эффективность.

При оценке уровня резистентности к метронидазолу получены следующие результаты: в середине 1990-х отмечалось устойчивое повышение средневропейского уровня резистентности. Исходные данные, характерные для России, где продолжается рост числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к производным нитроимидазола, к 1998 г. достигли 56,6% [10, 11]. Причиной такого высокого уровня резистентности является широкое применение препарата для лечения урогенитальных и других инфекций, а также нерациональное использование их в схемах ЭТ в предшествующие годы. Однако обращают на себя внимание данные о воз-

возможности восстановления чувствительности к метронидазолу у прежде резистентного штамма *H. pylori* в анаэробных условиях. Исследователи объясняют этот феномен тем, что, находясь в полости желудка, *H. pylori* периодически попадает в анаэробные условия, в связи с чем у ряда больных с резистентными штаммами ЭТ с включением метронидазола достигается успеха.

Как было отмечено выше, немаловажным фактором, влияющим на эффективность ЭТ, также является полиморфизм генов (*CYP2C19*, *MDR1*), так как последний определяет особенность метаболизма препаратов [1, 2, 9, 13]. Согласно последним публикациям привилегированны схемы эрадикации с эффективностью более 90%, что делает актуальными исследования для определения схем в конкретном регионе, стремящихся к наивысшему уровню эрадикации [14–16].

В регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину выше 15% в качестве схемы первой линии для эрадикации рекомендуется квадротерапия с висмутом или конкомитантная терапия (ИПП, амоксицилин, кларитромицин и метронидазол). В регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу для эрадикации целесообразно использовать квадротерапию с висмутом.

Продолжительность применения квадротерапии с висмутом для терапии первой линии должна составлять 14 дней. В некоторых регионах длительность эрадикации с этой схемой в течение 10 дней может давать хорошие результаты.

На сегодняшний день существует несколько путей коррегирования схем ЭТ [8, 12, 17, 18]:

- продление курса ЭТ;
- удвоение дозировки ингибитора протонной помпы (ИПП);
- дополнение схемы ЭТ препаратами висмута;
- назначение пробиотиков.

Рассмотрим каждый из предлагаемых подходов отдельно.

Продление курса ЭТ.

Наиболее известной и часто применяемой мерой оптимизации ЭТ является увеличение длительности курса назначаемого лечения. Если в рекомендациях I и II Маастрихтского консенсуса обсуждалось назначение 7-дневной антихеликобактерной терапии, то в дальнейшем представления о необходимой длительности ЭТ были пересмотрены. По данным V Маастрихтского консенсуса (2015 г.), ЭТ при использовании ИПП, висмута, метронидазола и тетрациклина в течение 10-14 дней частота эрадикации *H. pylori* достигла $\geq 85\%$ даже в регионах с высоким уровнем резистентности к метронидазолу. Рекомендуемая продолжительность сопутствующей квадротерапии без висмута составляет 14 или 10 дней, если такая продолжительность терапии была эффективна на региональном уровне. В случае использования так называемой оптимизированной сопутствующей терапии (новое поколение ИПП в больших дозах (эзомепрозол в дозе 40 мг два раза в сутки) и увеличение продолжительности лечения до 14 дней), в сравнении с стандартной ЭТ установлена высокая степень эрадикации при использовании оптимизированной терапии (91% против 86%), что отмечено в положении 8 V Маастрихтского консенсуса (2015 г.). Несмотря на то, что частота побочных эффектов была выше при оптимизированном лечении, они были незначительные и не оказывали отрицательного влияния на эффективность. По данным четырех метаанализов, 10-дневная схема лечения увеличивает частоту эрадикации на 4%, 14-дневная – на 5–6% по сравнению с 7-дневной схемой лечения. Различий по частоте побочных эффектов выявлено не было [19, 20]. В то же время увеличение продолжительности терапии неизбежно приводит к повышению стоимости курсового лечения, что бывает чрезвычайно важным для целого ряда пациентов Российской популяции [21, 22].

Удвоение стандартной дозировки ИПП.

Другим способом усовершенствования ЭТ представляется удвоение стандартной дозировки ИПП, что обеспечивает более выраженный антисекреторный эффект в течение более длительного времени [23–25]. По результатам исследований зарубежных авторов, эффективность антихеликобактерной терапии при этом повышается на 6–10% [20, 26, 27]. По данным

исследований, для достижения успешной эрадикации крайне важна выраженность активности назначаемого антисекреторного препарата. Так, уровень рН в желудке выше 4 Ед в течение 90% времени за сутки приводит к 100% эрадикации, несмотря на наличие устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что, вероятнее всего, связано с повышением устойчивости кларитромицина и амоксициллина в слабокислой среде желудка [28–30]. Учитывая сказанное, использование удвоенных стандартных доз ИПП закономерно для любых схем ЭТ [19, 23, 31, 32]. В силу необходимости достижения внутрижелудочного рН>4 на протяжении 90% времени обосновано применение ИПП последних поколений – моноизомеров (эзомепразол), демонстрирующих более выраженную антисекреторную активность за счет фармакокинетических особенностей [33]. Большое количество исследований было посвящено S-энантиомеру классической молекулы омепразола (эзомепразолу). Так, российскими исследователями был изучен антисекреторный потенциал препарата Эманера путем длительного (48-часового) мониторинга внутрижелудочного рН у пациентов с язвенной болезнью и эрозивным гастродуоденитом. В исследовании сравнивали стандартные показатели рН в 1-й день исследования (без ИПП) и 2-й день (после приема 40 мг препарата Эманера). Длительное (48-часовое) мониторирование внутрижелудочного рН показало высокий антисекреторный ответ препарата Эманера в дозе 40 мг уже при 1-м применении: время поддержания рН>4 составило 18,5 ч, медиана среднесуточного рН оказалась впечатляющей – 6,25, медиана площади под кривой распределения значений рН от 1 до 10 после приема 40 мг препарата Эманера увеличилась на 46,4%, наиболее наглядно демонстрируя антисекреторную эффективность препарата [34]. Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации была проиллюстрирована последним метаанализом А. McNicholl и соавт. (2012 г.), обобщившим результаты 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа продемонстрировала более длительную и выраженную антисекреторную активность эзомепразола и рабепразола относительно ИПП первых поколений в схемах ЭТ на 4,7%. [33]. Прямые доказательства повышения эффективности ЭТ путем удвоения дозы ИПП получены из метаанализа, который продемонстрировал увеличение частоты излечения на 6–10% по сравнению со стандартными дозами. Наиболее эффективны при этом ИПП второго поколения (эзомепразол 40 мг два раза в день) [20].

Препараты висмута.

В современной клинической практике активно применяются различные препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субсалицилат, висмута трикалия дицитрат – ВТД). Особенностью данной группы препаратов является то, что резистентности к ним вплоть до настоящего времени зарегистрировано не было [2, 31]. Препараты обсуждаемой группы практически не всасываются в кровь и выделяются кишечником, что объясняет редкость побочных явлений при их применении и дает им несомненные клинические преимущества. Нужно отметить, что характерной особенностью препаратов висмута является окрашивание стула в темный цвет вследствие их преобразования в просвете кишечника в сульфид висмута. Поэтому, назначая данные препараты, необходимо предупредить пациента об этой особенности, так как в ряде случаев окрашенный стул напоминает мелену. Учитывая слабую эрадикационную активность препарата, использование его в качестве монотерапии инфекции *H. pylori* нерационально, однако именно включение его в основные схемы ЭТ дает обнадеживающий результат. Среди всех препаратов данной группы ВТД зарекомендовал себя как наиболее эффективное средство повышения эффективности ЭТ. Фармакокинетические механизмы данного препарата многогранны, что обосновывает его включение в схемы ЭТ. Он оказывает не только бактерицидный, но и цитопротективный эффект, который реализуется благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, где ВТД образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [31, 35]. Помимо этого, ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции за счет стимуляции синтеза простагландинов группы Е, повышения выделения HCO_3^- -мукоцитом в желудочную слизь, а также свя-

звания пепсина [31]. Чрезвычайно важным представляется и антиоксидантное действие рассматриваемого препарата. Так, ВТД защищает молекулу ДНК от воздействия реактивных форм кислорода, что оказывает протективный эффект по отношению к молекулам ДНК, предотвращая мутации, приводящие к неопластической трансформации ткани слизистой оболочки желудка [36].

Активно обсуждается влияние препарата висмута на резистентность *H. pylori* к антибиотикам [37]. По данным исследования Q. Sun и соавт. (2010 г.), включение в схему эрадикации препарата висмута приводило к повышению эффективности лечения на 15,4% и к снижению резистентности *H. pylori* к кларитромицину при пролонгации стандартной тройной ЭТ до 14 дней (висмутсодержащая квадротерапия) [38]. Сказанное подтверждается также данными исследований российских авторов. Режим висмутсодержащей 4-компонентной терапии достоверно повышает уровень эрадикации до 93,7%. В случае инфицирования резистентными к кларитромицину штаммами *H. pylori* успешной эрадикации удавалось достичь у 84,6% пациентов [39]. Применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также в качестве 4-го компонента в схемах стандартной тройной ЭТ 1-й линии в целях оптимизации антихеликобактерной терапии. Эта позиция поддерживается современными российскими рекомендациями [40], базисом которых являются результаты исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации на 15–20% при включении ВТД 4-м компонентом в схему стандартной тройной ЭТ. Помимо этого, недавний клинический опыт зарубежных коллег демонстрирует нам целесообразность включения ВТД в схемы последовательной терапии [41].

Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков.

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество работ по использованию пробиотиков в схемах АХТ. Действительно, на настоящий момент адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы АХТ является многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения [23, 29].

В некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* [42]. К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят [43]:

- выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма *H. pylori*;
- подавление адгезивных свойств *H. pylori*;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в т. ч. ингибирование высвобождения интерлейкина ИЛ-8 в ответ на инвазию *H. pylori*.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus spp.*, а также *Bifidobacterium lactis* и *bifidum* [44]. На сегодняшний день сразу несколько метаанализов (2009, 2010, 2013) демонстрируют, что добавление вышеназванных пробиотических средств в стандартные схемы АХТ увеличивает частоту эрадикации на 13%, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с АХТ, особенно диареею и нарушениями вкусового восприятия [45–47]. При этом следует отметить, что большинство исследований, включенных в упомянутые выше метаанализы, проводились с целью минимизации риска антибиотикоассоциированной диареи путем добавления пробиотиков в схемы. Поскольку механизмы, позволяющие пробиотикам увеличивать эффективность АХТ, до сих пор не известны, этот эффект может объясняться ростом комплаентности на фоне лечения, минимизирующего риск появления и выраженность кишечной диспепсии. Единственным изученным в схемах эрадикационной терапии контролируемые исследованиями пробиотиком, доступным на территории России, является препарат, содержащий *Saccharomyces boulardii* [48]. Пробиотики могут ингибировать *H. pylori* посредством нескольких механизмов, например, высвобождая антимикробные продукты или конкурируя с *H. pylori* за колонизацию и выживание. В метаанализе, в котором провели анализ подгрупп, значимость имели только некоторые штаммы, в том числе *Lactobacillus strains*, *Bifidobacterium strains* и *S. boulardii*. Несмотря на обнадеживающие данные, пробиотики улучшают эффективность АХТ путем уменьшения побочных эффектов, а

не посредством прямого воздействия на *H. pylori*. Необходимы дополнительные данные для оценки непосредственного влияния пробиотиков на *H. pylori*.

В России традиционно популярными являются европейские консенсусы по эрадикации *H. pylori*. В конце 2016 г. в журнале *Gut* была принята к печати официальная версия консенсуса Маастрихт 5 [49], некоторые положения которого представлены ниже:

Лечение.

Положение 2. Не следует назначать трехкомпонентную терапию, включающую ИПП и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15%. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Положение 3. Для каждого пациента, который ранее уже принимал один из основных антибиотиков, необходимо определять резистентность к антибиотикам, несмотря на низкий уровень резистентности у населения. Результаты чувствительности основываются как на популяционном, так и индивидуальном уровне. (Уровень доказательств: низкий. Класс рекомендаций: А).

Назначать АХБТ необходимо с учетом общей резистентности в регионе. АХБТ должна основываться на самой эффективной региональной схеме, желательно, с учетом индивидуальной чувствительности или чувствительности к антибиотикам в данной популяции. Клинические рекомендации должны основываться как на общей, так и на индивидуальной восприимчивости. Это относится к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, но не к амоксициллину или тетрациклину.

Положение 4. В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину > 15 %, рекомендуется висмутсодержащая квадротерапия. Если применение такой схемы невозможно, то показана «последовательная» терапия или квадротерапия, не содержащая висмут (одновременно ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол). В районах с высокой двойной кларитромицин- и метронидазол-резистентностью рекомендуется первая линия висмутсодержащей квадротерапии. (Уровень доказательств: низкий. Класс рекомендаций: А).

В регионах, где уровень резистентности к тетрациклину высокий, необходимо рассматривать висмут-содержащую квадротерапию или комбинацию фуразолидона и метронидазола или амоксициллина и метронидазола, а также трехкомпонентную терапию с препаратами висмута + ИПП, амоксициллин и кларитромицин или левофлоксацин.

Положение 5. Длительность висмут-содержащей квадротерапии должна составлять не менее 14 или 10 дней, если на региональном уровне такая длительность терапии доказала свою эффективность. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Продолжительность терапии препаратами висмута для эрадикации *H. pylori*, как правило, 7-14 дней. Метаанализ 35 исследований с участием 4763 пациентов показал, что использование солей висмута в виде монотерапии или совместно с антибиотикотерапией при эрадикации *H. pylori* является безопасным и хорошо переносится. При использовании ИПП, висмута, метронидазола и тетрациклина в течение 10-14 дней частота эрадикации *H. pylori* достигла $\geq 85\%$ даже в регионах с высоким уровнем резистентности к метронидазолу.

В настоящее время висмут-содержащую квадротерапию следует считать эффективной при условии, что дозы достаточны и продолжительность терапии составляет не менее 10 дней, а в районах с высокой резистентностью к метронидазолу – предпочтительно 14 дней.

Положение 7. В настоящее время сопутствующая терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол назначают одновременно) является предпочтительной, поскольку установлена ее значительная эффективность в отношении преодоления антибиотикорезистентности в сравнении с висмут-содержащей квадротерапией. (Уровень доказательств: умеренный. Класс рекомендаций: А).

Положение 8. Рекомендуемая продолжительность сопутствующей квадротерапии без висмута составляет 14 или 10 дней, если такая продолжительность терапии была эффективна на региональном уровне. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

В недавнем исследовании сравнивали эффективность и переносимость стандартной и так называемой оптимизированной сопутствующей терапии (новое поколение ИПП в больших дозах (эзомепразол в дозе 40 мг два раза в сутки) и увеличение продолжительности лечения до 14 дней). Установлена высокая степень эрадикации при использовании оптимизированной терапии (91% против 86%). Несмотря на то, что частота побочных эффектов была выше при оптимизированном лечении, они были незначительные и не оказывали отрицательного влияния на эффективность лечения.

Положение 9. В регионах с низкой устойчивостью к кларитромицину тройная терапия рекомендуется как первая линия эмпирического лечения. Висмут-содержащая квадротерапия является альтернативой. (Уровень доказательств: 1a. Класс рекомендаций: А).

В регионах с низкой устойчивостью к кларитромицину стандартная ИПП-кларитромицин-содержащая терапия все еще рекомендуется в качестве терапии первой линии. Квадротерапия с использованием препаратов висмута является альтернативой первой линии.

Положение 10. Применение высоких доз ИПП два раза в сутки повышает эффективность тройной терапии. Эзомепразол и рабепразол могут быть препаратами выбора в Европе и Северной Америке, где преобладают быстрые метаболизаторы ИПП. (Уровень доказательств: низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Вероятнее всего, *H. pylori* находятся в нерепликативном состоянии, если в желудке низкий pH (3-6). За счет повышения pH бактерии переходят в состояние репликации и становятся восприимчивыми к амоксициллину и кларитромицину. Роль ИПП подтверждена результатами нескольких метаанализов, которые свидетельствуют о более высокой эрадикации при использовании трехкомпонентной терапии с применением кларитромицина, амоксицилина, метронидазола и ИПП два раза в сутки, по сравнению с однократным приемом ИПП. Установлено, что эзомепразол и рабепразол увеличивают эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

Положение 11. Длительность терапии ИПП-кларитромицин-содержащей тройной терапии должна быть продлена до 14 дней, если более короткая терапия была не эффективна на региональном уровне. (Уровень доказательств: умеренный. Класс рекомендаций: А).

Десятидневная терапия по эффективности превосходит 7-дневную. Повышение показателей эффективности лечения было большим при использовании 14-дневной, а не 10-дневной терапии. Отличий в частоте побочных эффектов не установлено. Схема АХБТ должна назначаться в каждой конкретной области в зависимости от региональной ее эффективности, переносимости и побочных эффектов с учетом стоимости данного лечения. При длительном использовании кларитромицина следует учитывать сердечно-сосудистые риски.

Положение 12. В случае неэффективности висмут-содержащей квадротерапии рекомендуется фторхинолон-содержащая трехкомпонентная или четырехкомпонентная терапия. В случае высокой резистентности к хинолону, альтернативной терапией служит комбинация препаратов висмута с другими антибиотиками или рифабутином. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Левифлоксацин-содержащая тройная терапия эффективна как терапия второй линии после кларитромицин-содержащей и должна быть рекомендована после неэффективной висмут-содержащей квадротерапии.

Положение 13. При неэффективности трехкомпонентной ИПП-амоксициллин-кларитромицин-содержащей терапии в качестве терапии второй линии рекомендуется висмут-содержащая квадротерапия или фторхинолон содержащая тройная или квадротерапия. (Уровень доказательств: 2. Класс рекомендаций: слабый).

После отсутствия эффекта от тройной терапии (ИПП-амоксициллин-кларитромицин) или при приобретенной резистентности к кларитромицину повторение одной и той же схемы недопустимо. Одобрено применение либо левифлоксацин-содержащей тройной терапии, либо висмут-содержащей квадротерапии как эффективной терапии второй линии для эрадикации *H. pylori*. Висмут-содержащая квадротерапия по-прежнему представляет собой обосо-

ванную терапию второй линии для эрадикации *H. pylori*, особенно в регионе с высокой устойчивостью к фторхинолонам. В качестве терапии второй линии 14-дневная висмут-содержащая квадротерапия обеспечивает более высокие показатели эрадикации, чем 7-дневная.

Положение 14. После того, как квадротерапия без препаратов висмута оказалась неэффективна, рекомендуется либо висмут-содержащая квадротерапия либо фторхинолон-содержащая тройная или квадротерапия. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Большинство исследований одобрили резервную терапию, включающую левофлоксацин, амоксициллин и ИПП, при которой общий уровень эрадикации составил 78% (201 пациент), из-за отсутствия эффекта от назначения без висмут-содержащей квадротерапии. Применение препаратов висмута в эрадикационных схемах позволяет преодолевать резистентность к кларитромицину и левофлоксацину. Схема квадротерапии с добавлением висмута (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин, висмут) показала обнадеживающие результаты. Другие варианты лечения являются неизученными.

Положение 15. Для проведения лечения после неэффективной терапии второй линии рекомендуется определить культуральную чувствительность к антибиотикам или молекулярную устойчивость генотипа. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Положение 16. После неэффективной терапии первой линии (на основе кларитромицина) и терапии второй линии (с висмут-содержащей четырехкомпонентной схемой) рекомендуют использовать фторхинолон-содержащую схему. В регионах с известной высокой устойчивостью к фторхинолонам следует рассмотреть комбинацию препаратов висмута с разными антибиотиками или рифабутин-содержащую терапию. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Положение 17. После неэффективной терапии первой (тройная или не содержащая висмут квадротерапия) и второй (фторхинолон-содержащая терапия) линии рекомендовано применение висмут-содержащей квадротерапии. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Схема висмут-содержащей квадротерапии с метронидазолом, тетрациклином и омепразолом обеспечивает высокую степень эрадикации у пациентов, у которых не получен ответ на предыдущие схемы эрадикации *H. pylori*. Схема, основанная на применении висмута, является эффективным вариантом резервной терапии. Кроме того, квадротерапия с препаратами висмута не влияет на резистентность к кларитромицину и фторхинолону.

Положение 18. После неэффективной не содержащей препаратов висмута терапии второй линии (фторхинолон-содержащая терапия) рекомендуется использовать трехкомпонентную или четырех-компонентную терапию на основе кларитромицина. Другим вариантом может быть комбинирование препаратов висмута с разными антибиотиками. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Тройная терапия на основе кларитромицина (в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину) или не содержащая препаратов висмута квадротерапия (в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину) являются эффективными в том случае, если кларитромицин не применялся ранее. Другой вариант – повторное использование препаратов висмута и двух ранее не использовавшихся антибиотиков.

Положение 19. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину больным с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии назначают схему ИПП + кларитромицин + метронидазол, а в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину предпочтительна квадротерапия с препаратом висмута. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

У больных с установленной аллергией на пенициллин было эффективно 10-дневное лечение с ИПП, тетрациклином и метронидазолом. Эффективность данной комбинации повышалась при добавлении препаратов висмута (соответственно квадротерапии). Ее можно ре-

комендовать как терапию первой линии при наличии аллергии на пенициллин (особенно в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу и/или кларитромицину).

Положение 20. Фторхинолон-содержащая схема представляет собой эмпирическую терапию второй линии как резервный вариант при наличии аллергии на пенициллин. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

В рабочей группе: «*Helicobacter pylori* и микробиота желудка» вынесены следующие положения:

Положение 9. Некоторые пробиотики показали свою эффективность относительно снижения побочных эффектов АХБТ на ЖКТ. Выбор пробиотических штаммов должен основываться на доказанной клинической эффективности. (Уровень доказательств: умеренный. Класс рекомендаций: А).

Широко применяют эффективную адьювантную терапию с использованием *Saccharomyces boulardii*. В 2010, 2015 г. метаанализ показал, что *S. Boulardii* снижает риск или побочные эффекты АХБТ. Обнадёживающие данные получены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании относительно другого пробиотика – *Bacillus clausii*, установлено, что некоторые пробиотики являются эффективными относительно снижения побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. Остаются нерешёнными несколько вопросов, например, об эффективности конкретных пробиотических штаммов, дозе, продолжительности адьювантной терапии пробиотиками, географических отличиях и влиянии образа жизни (диеты, алкоголя, курения и т. д.). Они должны быть рассмотрены и изучены в будущих исследованиях.

Положение 10. Определённые пробиотики оказывают положительный эффект при эрадикации *H. pylori*. (Уровень доказательств: очень низкий. Класс рекомендаций: слабый).

Резюмируя выше изложенное, можно выделить несколько практических рекомендаций по достижению максимальной эффективности АХТ:

- 1) оптимальная длительность АХТ должна составлять 14 дней;
- 2) применение тройной схемы у больных с установленной аллергией на пенициллин - эффективно 10-дневное лечение с ИПП, тетрациклином и метронидазолом [4].
- 3) использование двойных доз ИПП или использование более передовых представителей ИПП (повышение эффективности эрадикации на 6-10%);
- 4) добавление ВТД четвертым компонентом в схему (повышение эффективности эрадикации на 15-20%);
- 5) использование адьювантной терапии с применением пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*) с доказанной эффективностью (повышение эффективности эрадикации на 13%).

Таким образом, основным принципом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является принцип эрадикации *H. pylori*, подразумевающий полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерии в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. К сегодняшнему дню предложено значительное количество различающихся по составу и длительности лечения схем ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибиотики и ИПП. В то же время активно продолжаются исследования по поиску путей оптимизации схем антихеликобактерной терапии. В силу широкого распространения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в РФ для каждого практикующего врача чрезвычайно важным являются мониторинг и практическое применение в своей лечебной деятельности предлагаемых современных подходов оптимизации схем ЭТ, что, несомненно, приведет к существенному снижению уровня инфицированности и поражения *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями, а также сыграет важную роль в профилактике рака желудка – второй по смертности онкологической патологии в мире.

Литература:

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М. ГЭОТАР-Медиа. 2016. 256 с.

2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014. 4.73-9.
3. Megraud F., Coenen S., Versporten A. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013. 62 (1). 34-42.
4. Liou J.M., Chang C.Y., Chen M.J. The Primary Resistance of Helicobacter pylori in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One*. 2015. 10 (5). e0124199.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение инфекции Helicobacter pylori. *Клиническая медицина*. 2013. 91 (8). 4-12.
6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015. 64 (9). 1353-67.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016. 6 (319). 24-33.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013. 23 (6). 62-72.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Болезни желудка*. М. ГЕОТАР-Медиа 2015. 967 с.
10. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства Helicobacter pylori. *Альманах клинической медицины*. 2006. XIV. 39-46
11. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996-2001 гг. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2002. 2. 63-4.
12. Подгорбунских Е.И., Маев И.В., Исаков В.А. Кларитромицин - обязательный компонент терапии первой линии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. *Рос.журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2002. 12 (5).87-92.
13. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of helicobacter pylori. *World Appl Sci J* 2014. 30 (30): 134-40.
14. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013. 15 (8). 5-10.
15. 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.
16. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 12. 177-86.
17. Wu J.Y., Hsu P.I., Wu D.C. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent Helicobacter pylori eradication rate. *Helicobacter*. 2014. 19 (3). 207-13.
18. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. *Helicobacter*. 2012. 17 (Suppl. 1). 36-42.
19. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007. 56. 772-81.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Management of Helicobacter Pylori infection - Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut*. 2012. 61. 646-64.
21. O'Connor J.R., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with helicobacter pylori eradication therapy: when and how? *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2009. 2 (5). 273-9.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция Helicobacter pylori и экстра гастродуоденальные заболевания. *Терапевтический архив*. 2015. 87 (8). 103-10.
23. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы - путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. *Лечебное дело*. 2012. 1. 36-42.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Мед. вести МВД*. 2013. 3. 9-14.

25. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013. 7-8.42-4.
26. Vallve M., Vergara M., Gisbert JP., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2002. 16 (6). 1149-56.
27. Villoria A., Garcia P., Calvet X. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2008. 28 (7). 868-77.
28. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter.* 2007. 12 (4). 317-23.
29. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Архив внутренней медицины.* 2016. 27 (1). 29-33.
30. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем. *Фарматека.* 2013. 10. 11-7.
31. Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. eds. *Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Philadelphia, Pa. Saunders Elsevier. 2010. chap 50.
32. Gasparetto M., Pescarin M., Guariso G. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Availabilities. *ISRN Gastroenterol.* 2012.2012.186734.
33. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2012. 36 (5). 414-25.
34. Курилович С., Чекалина Е., Белковец А., Щербакова Л. Антисекреторная активность эзомепразола (Эманера®) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Врач.* 2015. 8. 35-40.
35. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. 48 (6). 1983-8.
36. Grisham M.B., Jourd'heuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism - implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment. Pharmacol.Ther.* 2000. 14 (Suppl. 1). 3-9.
37. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? In: *Helicobacter Pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998.* Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Dordrecht, Boston, London. Kluwer Acad. 1998. p. 416-25.
38. Sun Q., Liang X., Zheng Q. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010. 15 (3).233-8
39. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.Н. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012. 8. 92-7.
40. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012. 1. 87-9.
41. Uygun A., Ozel A.M., Sivri B. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Helicobacter.* 2012. 17 (6). 486-90.
42. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. 45 (11). 3156–3161.

43. Kuo C.H., Kuo F.C., Hu H. M. The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012. 2012. 168361.
44. Zhou C., Ma F.Z., Deng X.J. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14 (32). 5090–5095.
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 (5). 97–107.
46. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. 32 (9). 1069–1079.
47. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. 47 (1). 25–32.
48. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2013; 8: 35–38.
49. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. on behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* Published Online First: 05 October 2016. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.

References:

1. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infection *Helicobacter pylori*. Moscow. GEOTAR-media. 2016. 256 p. in Russian.
2. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Topical opportunities for optimizing anti-*Helicobacter* therapy. *Attending medical doctor* 2014. 4. 73-9. in Russian.
3. Megraud F., Coenen S., Versporten A. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013. 62 (1). 34-42.
4. Liou J.M., Chang C.Y., Chen M.J. The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One.* 2015. 10 (5). e0124199.
5. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klinicheskayameditsina.* 2013. 91 (8). 4-12. in Russian.
6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015. 64 (9). 1353-67.
7. Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection (on materials of the Kyoto consensus, 2015). *Farmateka.* 2016. 6 (319). 24-33. in Russian.
8. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. The causes for inefficacy of anti-*Helicobacter* therapy. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2013. 23 (6). 62-72. in Russian.
9. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Diseases of the stomach. Moscow. GEOTAR-media. 2015. 967 p. in Russian.
10. Kudryavtseva L.V. Biological properties *Helicobacter pylori*. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2006. XIV. 39-46. in Russian.
11. Kudryavtseva L.V. Dynamics of resistance of strains to amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in Russia. *Consilium Medicum. Pediatriya (Pril.).* 2002. 2. 63-4. in Russian.
12. Podgorbunskikh E.I., Maev I.V., Isakov V.A. Fromilid – necessary component of the first line therapy of acid-related diseases, associated with *Helicobacter pylori*. *Rossiyskij zhurnal gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2002. 12 (5). 87-92. in Russian.
13. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Appl. Sci. J.* 2014. 30 (30). 134-40.

14. Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. The factors of micro and macro influencing the efficacy of Helicobacter-pylori therapy. *Consilium Medicum*. 2013. 15 (8). 5-10. in Russian.
15. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradication therapy for Helicobacter pylori infection: Review of world trends. *Terapevticheskij arkhiv*. 2014. 86 (3). 94-9. in Russian.
16. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. 12. 177-86.
17. Wu J.Y., Hsu P.I., Wu D.C. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent Helicobacter pylori eradication rate. *Helicobacter*. 2014. 19 (3). 207-13.
18. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain S. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. *Helicobacter*. 2012. 17 (Suppl. 1). 36-42.
19. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain S. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007. 56. 772-81.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain S. Management of Helicobacter Pylori infection – Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut*. 2012. 61. 646-64.
21. O'Connor J.R., Taneike I., O'Morain S. Improving compliance with helicobacter pylori eradication therapy: when and how? *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2009. 2 (5). 273-9.
22. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Helicobacter pylori infection and extragastrroduodenal diseases. *Terapevticheskij arkhiv*. 2015. 87 (8). 103-10. in Russian.
23. Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V. Double doses of proton pump inhibitors can improve efficacy of first-line anti-Helicobacter pylori triple therapy. *Lechebnoe delo*. 2012. 1. 36-42. in Russian.
24. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu. Pharmacotherapeutic aspects of application of proton pump inhibitors. *Meditzinskie vesti MVD*. 2013. 3. 9-14. in Russian.
25. Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as the mainstay of treatment kislotozavisimyyh diseases. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013. 7-8. 42-4. in Russian.
26. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2002. 16 (6). 1149-56.
27. Villoria A., Garcia P., Calvet X. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008. 28 (7). 868-77.
28. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy *Helicobacter*. 2007. 12 (4). 317-23.
29. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Assessment of related anamnestic and clinical factors on efficacy and safety of anti-Helicobacter pylori therapy. *Arkhiv vnutrennej meditsiny*. 2016. 27 (1). 29-33. in Russian.
30. Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V. Intensity of acid – suppressive action of proton pump inhibitors and the efficacy of current eradication schemes. *Farmateka*. 2013. 10. 11-7. in Russian.
31. Peura D.A., Crowe S.E. Helicobacter pylori. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa. Saunders Elsevier. 2010. chap 50.
32. Gasparetto M., Pescarin M., Guariso G. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Availabilities. *ISRN Gastroenterol*. 2012. 2012. 186734.
33. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012. 36 (5). 414-25.
34. Kurilovich S., Chekalina E., Belkovecz A., Shcherbakova L. Antisecretory activity of esomeprazole (Emanera®) in patients with acid – dependent diseases. *Vrach*. 2015. 8. 35-40. in Russian.

35. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. 48 (6). 1983-8.
36. Grisham M.B., Jourdeuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism - implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. 14 (Suppl. 1). 3-9.
37. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? In: *Helicobacter Pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998*. Ed. by R.H.Hunt, G.N.J.Tytgat. Dordrecht, Boston, London. Kluwer Acad. Publ. 1998. p. 416-25.
38. Sun Q., Liang X., Zheng Q. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010. 15 (3). 233-8.
39. Maev I.V., Samsonov A.A., Korovina T.N. Bismuth tripotassium dicitrate increases the effectiveness of *H. pylori* first – line treatment. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012. 8. 92-7. in Russian.
40. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012. 1. 87-9. in Russian.
41. Uygun A., Ozel A.M., Sivri V. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Helicobacter.* 2012. 17 (6). 486-90.
42. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. 45 (11). 3156–3161.
43. Kuo C.H., Kuo F.C., Hu H.M. The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012. 2012. 168361.
44. Zhou C., Ma F.Z., Deng X.J. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14 (32). 5090–5095.
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 (5). 97–107.
46. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. 32 (9). 1069–1079.
47. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. 47 (1). 25–32.
48. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. The use of *Saccharomyces boulardii* in modern clinical practice *Consilium Medicum.* 2013. 8. 35–38. in Russian.
49. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. on behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* Published Online First: 05 October 2016. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.