

Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации

(Обзор литературы и резолюция Экспертного совета
Российской гастроэнтерологической ассоциации
19 мая 2017 г.)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина¹, А.А. Шептулин¹, А.С. Трухманов¹,
Р.А. Абдулхаков³, С.А. Алексеенко⁴, Н.Н. Дехнич⁵, Р.С. Козлов⁶, И.Л. Кляритская⁷,
С.А. Курилович⁸, М.Ф. Осипенко⁹, В.И. Симаненков¹⁰, И.Б. Хлынов¹¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁵Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

⁶Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

⁷Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» — филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики», г. Новосибирск, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Lapina Tatyana L. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 14.07.2017 / Received: 14.07.2017

Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017)

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², T.L. Lapina¹, A.A. Sheptulin¹, A.S. Trukhmanov¹, R.A. Abdulkhakov³, S.A. Alekseyenko⁴, N.N. Dekhnich⁵, R.S. Kozlov⁶, I.L. Klyaritskaya⁷, S.A. Kurilovich⁸, M.F. Osipenko⁹, V.I. Simanenkova¹⁰, I.B. Khlynov¹¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Federal state educational government-financed institution of higher education «Kazan State Medical University», Kazan, the Russian Federation

⁴ Federal state educational government-financed institution of higher education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, the Russian Federation

⁵ Chair of internal diseases, faculty course. Federal state educational government-financed institution of higher education «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation.

⁶ Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation.

⁷ Georgiyevsky Medical Academy. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, Russian Federation

⁸ Federal state government-financed scientific institution «Institute of internal diseases and preventive medicine», Novosibirsk, the Russian Federation

⁹ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

¹⁰ State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, Russian Federation

¹¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель обзора. Представить результаты клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов, которые позволяют оптимизировать эрадикационную терапию инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Основное содержание. Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата или квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол.

Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии включает ИПП, левофлоксацин и амоксициллин. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения.

Выбор эрадикационной терапии *H. pylori* в Российской Федерации основан на эмпирическом подходе. Показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 15% в большинстве региональных исследований. Имеются данные об отсутствии высокой

Aim of review. To present data of clinical trials, systematic reviews and metaanalyses which allow to optimize eradication therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

Summary. Standard triple therapy including proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin is the first-line treatment for *H. pylori* eradication. At prescription of standard triple therapy various measures increasing its efficacy should be utilized. Classical four-component bismuth tripotassium dicitrate-based treatment or quadrotherapy without bismuth including PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole may be alternative options for the first line eradication therapy. Quadrotherapy with bismuth tripotassium dicitrate is applied as the basic mode of second line therapy at failure of standard triple therapy. Alternative mode of the second line therapy includes PPI, levofloxacin and amoxicillin.

Levofloxacin-based triple therapy can be prescribed only by specialist in gastroenterology at strict indications. Third line therapy is personalized according to the choice of the previous treatment modes.

The choice of *H. pylori* eradication therapy in the Russian Federation is based on empirical approach. The rate of clarithromycin resistance of *H. pylori* strains in Russia does not exceed 15% in the majority of regional studies. There are data indicating absence of significant metronidazole resistance of *H. pylori* and low level of double clarithromycin and metronidazole resistance. Efficacy of *H. pylori* eradication therapy may be enhanced by increasing treatment duration to 14 days. Prescription of new generation PPI or increase of PPI dose are targeted to provide the maximum acid suppression, highly important for successful *H. pylori* infection eradication.

устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и о низком уровне двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу. Среди методов оптимизации, позволяющих повысить эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*, следует назвать увеличение продолжительности лечения до 14 дней. Выбор более современного ИПП или увеличение дозы ИПП направлены на обеспечение максимального подавления кислотной продукции, что имеет большое значение как основа успешной эрадикации инфекции *H. pylori*. Дополнительное назначение висмута трикалия дицитрата, пробиотиков или ребамипида повышает эффективность антигеликобактерной терапии. Достоверное снижение частоты развития побочных явлений на фоне эрадикационной терапии *H. pylori* достигается при сочетанном назначении пробиотиков. Ребамипид в том числе служит для потенцирования репаративных процессов в слизистой оболочке желудка.

Заключение: Методы оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori* могут быть применимы не только для усиления стандартной тройной терапии, но и для других режимов антигеликобактерного лечения, а комбинирование этих методов позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия *H. pylori*, стандартная тройная терапия, сочетанная терапия, квадротерапия, эзомепразол, рабепразол, висмута трикалия дицитрат, пробиотик, ребамипид, приверженность к лечению.

Additional prescription of bismuth tripotassium dicitrate, probiotics or rebamipid increases efficacy of antihelicobacter therapy. Significant decrease of adverse events rate at *H. pylori* eradication treatment is reached at combined prescription of probiotics. Rebamipid may potentiate reparative processes in the stomach mucosa.

Conclusion: Methods of *H. pylori* eradication optimization can be applied for enhancement of both standard triple therapy and other concomitant treatment modes, and the combination of these methods provides best result for the given patient.

Key words: *Helicobacter pylori*, *H. pylori* eradication therapy, standard triple therapy, combined treatment, quadrotherapy, esomeprazole, rabeprazole, bismuth tripotassium dicitrate, probiotic, rebamipid, treatment compliance.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):4-21.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R. S., Klyaritskaya I.L., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):4-21.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21

19 мая 2017 года под председательством президента *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) академика РАН В.Т. Ивашкина состоялся Экспертный совет РГА, который рассмотрел вопросы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в рамках подготовки новой редакции «Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» [1]. Необходимость обновления Рекомендаций РГА обусловлена появлением за последние пять лет новых отечественных и зарубежных клинических исследований по антигеликобактерной терапии, а также ключевых международных документов, таких как Киотский консенсус [2] и консенсус

Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG) [3].

Цель настоящего обзора литературы – представить результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, которые позволяют оптимизировать эрадикационную терапию инфекции *H. pylori*.

Эпидемиология инфекции *H. pylori* в Российской Федерации

Данные эпидемиологических исследований в Российской Федерации свидетельствуют о высокой частоте инфекции *H. pylori* и крайней актуальности внедрения в клиническую практику

схем лечения с максимальной эффективностью. По данным из различных регионов Российской Федерации, инфекция *H. pylori* обнаруживается у 65–92% взрослых (табл. 1).

Исследования в различных российских популяциях позволяют получить сведения по важным фармакогенетическим факторам, которые определяют эффективность антигеликобактерной терапии.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – базисные препараты для эрадикационной терапии *H. pylori*, и с этой точки зрения принципиально важны фенотипические отличия в метаболизме лекарственных средств данного класса. Основным путем метаболизма ИПП служит система цитохрома P450 в печени с участием двух изоформ – CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4. Скорость метаболизма, а соответственно биодоступность и эффективность ИПП, детерминированы полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. В зависимости от наличия мутаций CYP2C19, популяцию можно подразделить на три фенотипические группы: «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций); «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле); «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях). У пациентов с фенотипом «быстрых» метаболизаторов отмечается быстрый метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект этих препаратов имеет у них меньшую выраженность, чем у лиц с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов. Разница в антисекреторном эффекте может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у «быстрых» метаболизаторов [10, 11, 12].

По данным отечественных исследований, быстрые метаболизаторы преобладают в российской популяции. В Москве и Московской области большинство пациентов, страдающих эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (91,1%) [13] и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с

H. pylori (84,6%) [14], имеют доминантный гомозиготный генотип CYP2C19, и, следовательно, интенсивно метаболизируют ИПП. Проведено изучение полиморфизма гена CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. Показано, что из 130 обследованных 56 (43,1%) человек оказались носителями CYP2C19*1/*1 генотипа (быстрые метаболизаторы); в 62 (47,7%) случаях они были носителями гетерозиготных генотипов CYP2C19*1/*2 или CYP2C19*1/*3 (промежуточные метаболизаторы). В подгруппу медленных метаболизаторов вошли 12 человек (9,2%) с генотипами CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3 и CYP2C19*2/*3. Таким образом, 43,1% татар при лечении кислотозависимых заболеваний могут потребоваться более высокие дозы таких ИПП, как омепразол, пантопразол и лансопразол [15].

В зависимости от полиморфного варианта гена IL-1 β изменяется не только интенсивность воспалительного ответа, но и успешность антигеликобактерной терапии [16, 17, 18]. В исследовании популяции Москвы и Московской области было показано, что наличие в позиции 511 T-аллеля ассоциировано с высокой эффективностью эрадикационной терапии. Процент эрадикации *H. pylori* в результате стандартной эрадикационной терапии составил при гомозиготном варианте по T-аллелю 91%, при гетерозиготном варианте – 73,3%, при гомозиготном по C-аллелю – 56,7% [19].

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам в Российской Федерации

Антибиотикорезистентность считается основной причиной неэффективности эрадикации инфекции *H. pylori* [20, 21]. Для выбора режимов антигеликобактерной терапии в консенсусе Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты на основании локальных эпидемиологических данных определения чувствительно-

Таблица 1
Частота обнаружения инфекции *H. pylori* у взрослых в различных регионах Российской Федерации

Библиографический источник	Город или регион	Количество обследованных, абс. число	Частота выявления <i>H. pylori</i> , %
Герман С.В. и соавт., 2010 [4]	Москва	863	88
Рахманин Ю.А. и соавт., 2013 [5]	Москва	2414	91,7
Сварваль А.В. и соавт., 2012[6]	Санкт-Петербург	1057	65
Решетников О.В. и соавт., 2010 [7]	Новосибирск	168	87,5
Цуканов В.В. и соавт., 2012 [8]	Красноярск	801 (старше 45 лет)	90,0
Штыгашева О.В., Цуканов В.В., 2004 [9]	Республика Хакасия	2085 (коренные жители) 2132 (пришлое население)	85,4 86,5

сти штаммов *H. pylori in vitro* к антимикробным препаратам эмпирически установлено пороговое значение резистентности к кларитромицину 15% [3]. Клиническое значение имеет резистентность *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. Можно прогнозировать индивидуальный результат любого режима терапии при известной его эффективности при наличии чувствительного или резистентного штамма, а также известных уровней антибиотикорезистентности в конкретной популяции. Важно отметить, что антибиотикорезистентность характеризует определенную популяцию в определенном географическом регионе [3].

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии разработала «Клинические рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам» для Российской Федерации [22].

Проведенные микробиологические исследования в некоторых регионах России демонстрируют незначительные межрегиональные и динамические различия чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. В республике Татарстан частота устойчивых к кларитромицину штаммов, выделенных у пациентов с гастритами, в 2008 г. и 2013 г. составила 3,8 и 4,7% соответственно, к метронидазолу — 42,6 и 63%, амоксициллину — 2,8 и 2,9%, тетрациклину — 4,3 и 5,9%, ципрофлоксацину — 2,4 и 12%. Среди изолятов *H. pylori*, выделенных от больных язвенной болезнью, устойчивыми к кларитромицину в 2008 г. и 2013 г. были 5,3 и 8,4% соответственно, к метронидазолу — 30,3 и 24,6%, амоксициллину — 10,4 и 12,2%, ципрофлоксацину 10,1 и 12% [23].

В Смоленске в 2009–2010 гг. частота резистентных штаммов *H. pylori* к макролидам составила 7,6%, метронидазолу — 3,8%, левофлоксацину — 8,3%. Не было выявлено устойчивых штаммов *H. pylori* к амоксициллину и тетрациклину. Частота изолятов, демонстрирующих двойную резистентность к кларитромицину и метронидазолу, составила 2,2%, к кларитромицину и левофлоксацину — 1% [24]. В 2015–2016 гг. в Смоленске по-прежнему сохранялся низкий уровень резистентности к кларитромицину (3,5%), амоксициллину (3,5%) и метронидазолу (10,3%). Было отмечено повышение устойчивости к левофлоксацину (27,6%) и рифампицину (8,6%). Не было выявлено устойчивых штаммов к тетрациклину и штаммов с двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу [25].

В Санкт-Петербурге в 2012 г. уровень резистентности к кларитромицину составил 7,7%, к метронидазолу — 69,2%, левофлоксацину — 42,3% [26]. По данным других исследователей, уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину в 2014 г. в Санкт-Петербурге составил

25 и 6,3%, метронидазолу и левофлоксацину 42,5 и 27,1% соответственно. Выделенные штаммы *H. pylori* проявляли двойную резистентность к кларитромицину и метронидазолу (4,4%), кларитромицину и амоксициллину (6,3%), левофлоксацину и метронидазолу (8,3%). Было выявлено 11% полирезистентных штаммов *H. pylori*, устойчивых к трем и более антибактериальным препаратам [27].

Суммируя результаты приведенных исследований, можно заключить, что средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, собранных в различных регионах России за последние 10 лет, составил к кларитромицину 8,3%, метронидазолу — 35,8%. Эти показатели свидетельствуют о низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в большинстве регионов России. Распространенность штаммов *H. pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая и составила в среднем 3,3%.

По данным молекулярно-генетических методов исследования, частота штаммов *H. pylori*, имеющих мутации, ответственные за резистентность к кларитромицину в Москве в 2012 г., составила 14,5% [28], в Санкт-Петербурге в 2010 г. — 39% [29], в Нижнем Новгороде в 2010 г. — 5,4% [30], в Новосибирске в 2012 г. — 6% [31], в Уфе в 2010 г. — 18,5% [32]. Использование молекулярно-генетических методов диагностики с целью выделения мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью, возможно в случае недоступности микробиологических методов исследования у пациентов перед назначением антигеликобактерной терапии в качестве предиктора безуспешного лечения. При этом полученные результаты не могут давать объективное представление о распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori* в популяции. Так, обнаружение методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) отдельных точечных мутаций в гене 23S РНК, ответственных за резистентность к кларитромицину, возможно у штаммов *H. pylori* фенотипически чувствительных к кларитромицину, и наоборот, отмечено отсутствие данных мутаций у штаммов фенотипически устойчивых к кларитромицину [33, 34]. Связано это с различными механизмами и мутациями в разных генах, не исследуемых имеющимися в настоящее время тест-системами для ПЦР.

Определение чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам имеет ряд методологических ограничений. Для проведения бактериологической диагностики геликобактерной инфекции помимо стандартного оснащения микробиологической лаборатории, имеющей разрешение на работу с микроорганизмами III–IV групп патогенности, необходим ряд других ресурсов, например, анаэроб-контейнеры и газогенерирующие пакеты, транспортные питательные среды и среды для культивирования *H. pylori*

[22]. К сожалению, бактериологическая диагностика *H. pylori* в настоящее время не проводится в большинстве регионов нашей страны. Молекулярно-генетические методы оценки мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью *H. pylori*, более доступны, но полученные данные не всегда свидетельствуют о фенотипической устойчивости к макролидам.

Таким образом, с одной стороны в Российской Федерации большинство доступных данных по-прежнему свидетельствуют о низкой резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%), с другой стороны, в нашей стране уровни антибиотикорезистентности неизвестны в большинстве регионов. Недоступность локальных данных по антибиотикорезистентности является реальностью не только в нашей стране, но и в большинстве регионов мира [35].

На Экспертном совете РГА 19 мая 2017 г. академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул, что полученные *in vitro* показатели антибиотикорезистентности следует крайне аккуратно интерпретировать при оценке эффекта многокомпонентной антигеликобактерной терапии, в том числе включающей ИПП, существенно изменяющей рН желудка и жизнедеятельность бактерии. Влияние рН желудка на чувствительность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам не изучено. Особенности назначаемой схемы эрадикационной терапии, такие как выбор лекарственных препаратов, включая антисекреторные, дозы и частоты приема в течение дня, в том числе в зависимости от приема пищи, конкретной лекарственной формы, продолжительности лечения, обуславливают успех терапии [36, 37, 38]. Недоступность данных по антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе не служит основанием для отказа от проведения антигеликобактерной терапии, так как выбор лечебной тактики основан на эмпирической оптимизации любого режима.

Выбор режима эрадикационной терапии *H. pylori* в Российской Федерации

Стандартная тройная терапия (ИПП, кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) — широко применяется и наиболее изучена во всем мире [39, 40]. Согласно данным 2015 года паневропейского регистра ведения больных с инфекцией *H. pylori*, 61% из 11 272 пациентов получили тройную схему лечения [41]. За период начала XXI века доля больных с неудачей стандартной тройной терапии составила 20–30%, а в рутинной клинической практике, возможно, еще больше [37, 38, 42]. Так, по данным паневропейского регистра, в 2015 году эффективность 10-дневной стандартной тройной терапии составила 78%, двухнедельной — 81% [41]. Согласно

данным отечественных исследователей, в разных группах пациентов эффективность 10-дневной стандартной тройной терапии составила 68 и 72% (ИТТ) [43].

С одной стороны, достижимая в настоящее время эффективность стандартной тройной терапии не может быть признана оптимальной. С другой стороны, рекомендовать отказаться от назначения известной любому практикующему врачу схемы антигеликобактерной терапии представляется методически и стратегически неверным. Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует назначать стандартную тройную терапию, применяя различные меры, повышающие ее эффективность (см. соответствующий раздел).

Классическая квадротерапия с препаратом висмута продолжает демонстрировать высокую эффективность в современных условиях, в том числе при доказанной резистентности *H. pylori* к метронидазолу [3, 44, 45, 46]. Эту схему лечения применяют и как альтернативную терапию первой линии, и как терапию второй линии после применения стандартной тройной терапии с кларитромицином.

Квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия (по-английски «com-somitant»), включающая ИПП и сочетание амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, в последние годы в международных и национальных рекомендациях уверенно занимает место терапии первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [3, 47]. По сути сочетанная терапия является стандартной тройной схемой, усиленной метронидазолом.

Меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» редакции 2012 г. были перечислены меры, повышающие эффективность стандартной тройной терапии [1]. За последние годы в литературе сформировалось четкое представление о путях оптимизации антигеликобактерного лечения [36, 39, 45, 46, 48, 49, 50]. Очевидно, что ряд мер может быть применен не только для повышения эффективности стандартной тройной терапии, а комбинирование этих мер позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

Продолжительность лечения

Консенсус Маастрихт V EHMSG рекомендует двухнедельную продолжительность для тройной терапии с кларитромицином, квадротерапии с висмутом и для сочетанной схемы терапии, за исключением тех регионов, где доказана эффек-

тивность десятидневного лечения [3]. Таким образом, за 5 лет, прошедшие с принятия консенсуса Маастрихт IV [51], требования к продолжительности терапии стали более жесткими, и мнение о независимости эффективности лечения от его продолжительности стало мейнстримом ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* [1, 39, 45, 46, 48, 49, 50].

Кохрейновский метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах однозначно показывает повышение процента эрадикации *H. pylori* в результате тройной терапии при удлинении продолжительности лечения с 7 до 14 дней (72,9 против 81,9%), а *относительный риск* (RR) персистенции *H. pylori* составляет 0,66 (95% ДИ 0,60–0,74); NNT – 11, 95% ДИ 9–14). Значимый эффект наблюдали при сочетании ИПП с кларитромицином и амоксициллином (34 исследования, RR 0,65, 95% ДИ 0,57–0,75; NNT 12, 95% ДИ 9–16), а также ИПП с левофлоксацином и амоксициллином (2 исследования, RR 0,37, 95% ДИ 0,16–0,83; NNT 3, 95% ДИ 2–10). Значимым повышением успеха эрадикации *H. pylori* сопровождается удлинение тройной терапии с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7 против 79,9%; RR 0,80, 95% ДИ 0,72–0,89; NNT 21, 95% ДИ 15–38) и с 10 до 14 дней (12 исследований, 78,5 против 84,4%; RR 0,72, 95% ДИ 0,58–0,90; NNT 17, 95% ДИ 11–46); особенно для сочетания ИПП с кларитромицином и амоксициллином при увеличении продолжительности с 7 до 10 дней (17 исследований, RR 0,80, 95% ДИ 0,70–0,91) и с 10 до 14 дней (10 исследований, RR 0,69, 95% ДИ 0,52–0,91) [52].

В основе увеличения продолжительности квадротерапии с висмута трикалия дицитратом лежат данные о преодолении резистентности к метронидазолу в итоге такого лечения. В Китае при резистентности *H. pylori* к метронидазолу более 40% 7-дневная квадротерапия не была успешной [53], при этом 10-дневная, а особенно двухнедельная продолжительность всегда достигала заданного уровня эрадикации инфекции даже при высокой резистентности к метронидазолу [54, 55].

Эффективность квадротерапии без препарата висмута также возрастает при увеличении продолжительности курса [3, 50]. 14-дневная сочетанная терапия, усиленная не только большей длительностью, но и выбором оптимального ИПП в удвоенной дозе, продемонстрировала лучший результат в сложной группе пациентов. В двух исследованиях в регионе с высокой двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу процент эрадикации *H. pylori* составил 90% (ITT) и был выше, чем в группе сравнения. Авторы сделали вывод о том, что добавление метронидазола к 14-дневной стандартной тройной терапии на основе оптимального ИПП (то есть назначение оптимизированной

сочетанной терапии) повышает результат на 10% [56, 57].

Таким образом, увеличение продолжительности лечения до 14 дней служит универсальным методом повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Мы называем эту меру универсальной, так как положительный эффект наблюдается при всех изученных режимах антигеликобактерного лечения.

Выбор ингибитора протонной помпы и дозы ИПП как основы эрадикационной терапии *H. pylori*

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации 2012 г., в состав эрадикационной терапии входят лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол по 20 мг 2 раза в сутки [1].

Значение кислотосупрессии для эрадикации *H. pylori* определяется особенностями метаболизма самой бактерии при изменении pH желудка и синергизмом ИПП с антибактериальными препаратами. Нормальная жизнедеятельность *H. pylori* возможна благодаря протондвижущей силе (электрохимическому градиенту ионов водорода), обеспечивающей синтез АТФ [36]. *H. pylori* при условии отсутствия мочевины в окружающей среде может синтезировать АТФ в пределах pH от 4,0 до 8,0. Уреаза бактерии, разлагающая мочевину до йонов аммония и углекислого газа, позволяет восстановить протондвижущую силу даже в кислых значениях среды желудка. Назначение ИПП повышает pH в желудке, а активность уреазы делает бактерию *H. pylori* устойчивой к кислой среде, но не толерантной к щелочной. Угнетение *H. pylori* наступает в первую очередь в антральном отделе желудка, а в теле желудка создаются благоприятные условия для размножения микроорганизма. *H. pylori* в репликативной фазе становятся мишенями для бактерицидного действия основных эрадикационных антибактериальных препаратов – амоксициллина и кларитромицина [36, 58].

Консенсус Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты устанавливает следующее положение: назначение высоких доз ИПП дважды в день увеличивает эффективность тройной терапии [3]. Эти данные основаны на результатах метаанализов [59, 60]. Подчеркивается, что эзомепразол и рабепразол предпочтительнее в Европе и Северной Америке, так как частота быстрых метаболизаторов ИПП в этих регионах высока [3]. Данное положение совершенно справедливо и для Российской Федерации, где доля быстрых метаболизаторов в разных популяциях составляет от 40 до 90% [13–15].

Эзомепразол, созданный благодаря технологии стереоселективного синтеза как моноизомер омепразола (левый энантиомер), обладает большей биодоступностью по сравнению с омепразолом. Это его свойство реализуется в надежном антисекреторном эффекте, который не зависит от генетических особенностей пациента, что обеспечивает высокий процент эрадикации инфекции *H. pylori* [61]. По итогам метаанализа 12 исследований, с помощью схем на основе эзомепразола удалось добиться эрадикации *H. pylori* в 82,3% случаев по сравнению со схемами на основе более ранних ИПП – омепразола, пантопразола и лансопразола – (77,6%). Отношение шансов для режимов антигеликобактерной терапии на основе эзомепразола составило 1,32 (доверительный интервал 1,01–1,73), а число больных, которых необходимо лечить (NNT) – 21 [62].

Индивидуальные особенности рабепразола рассматриваются как возможности для повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Благодаря высокой константе диссоциации рКа, рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток, связывая протонную помпу, и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты. Высокая скорость действия (уже через 5 минут) обуславливает более быстрое достижение антисекреторного эффекта и усиливает активность антибиотиков для эрадикации *H. pylori* уже с первых суток приема [63, 64, 65, 66, 67, 68].

Ответ на терапию ИПП в значительной мере определяется генетическим полиморфизмом цитохрома P450 и V Маастрихтский консенсус EHMSG в качестве ИПП, менее подверженного такому влиянию, выделяет рабепразол, так как он преимущественно метаболизируется в результате неферментативного процесса в тиоэфир рабепразола, и лишь незначительная его доля по сравнению с другими ИПП метаболизируется через систему CYP2C19 [3, 69]. Согласно результатам метаанализа, проведенного H.L. Tang и соавт. [70], схемы тройной терапии на основе рабепразола имеют минимальные различия в эффективности при различных генетически детерминированных вариантах метаболизма, в отличие от режимов, основанных на омепразоле или лансопразоле, сопровождающихся статистически значимым снижением процента эрадикации *H. pylori* у быстрых метаболизаторов ИПП. Метаанализ, выполненный A.G. McNicholl и соавт. [62], продемонстрировал, что рабепразол в схемах тройной терапии определяет более высокую эффективность антигеликобактерного лечения по сравнению с более ранними ИПП – омепразолом, лансопразолом, пантопразолом – (80,5 vs. 76,2%; отношение шансов 1,21, 95% ДИ 1,02–1,42; NNT 23).

Важно отметить, что целесообразность применения рабепразола в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* объясняется также его собственной антигеликобактерной активностью и стимулированием муциноспосредованных антибактериальных механизмов защиты слизистой оболочки [71]. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиоэфир тормозят двигательную активность *H. pylori*, причем этот его эффект более чем в 64 раза превышает таковой омепразола [72]. Подавляющее действие рабепразола и его тиоэфира на рост и двигательную активность бактерии, многократно превышающее эффект омепразола, показано и у кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* [73]. Изучены показатели *минимальных ингибирующих концентраций* (МИК) основных антибиотиков (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол) по отношению к специальным штаммам *H. pylori*, обладающим геном множественной лекарственной устойчивости, в присутствии различных ИПП. Рабепразол в 4 раза снижал МИК амоксициллина и метронидазола в отличие от других ИПП [74].

Рабепразол стимулирует секрецию муцинов в слизистой оболочке желудка и пищевода, причем данный эффект, скорее всего, специфичен именно для этого ИПП [75, 76, 77]. Установлено, что муцин MUC6 обладает бактерицидными свойствами, а MUC5AC препятствует колонизации *H. pylori* [78]. О-гликаны нижних слоев желудочной слизи подавляют синтез холестерил-альфа-D-глюкопиранозида, основного компонента бактериальной стенки *H. pylori* [79]. В ответ на эти защитные механизмы организма *H. pylori* изменяет как экспрессию генов, отвечающих за синтез муцинов, тем самым подавляя их функции, так и реологические свойства слизи [80].

Таким образом, специальные свойства рабепразола, с одной стороны – быстрое и мощное подавление кислотной продукции, с другой стороны – потенцирование синтеза слизи и укрепление защитного барьера желудка, могут оказывать дополнительное синергичное действие при антигеликобактерной терапии. Рабепразол в соответствии с инструкцией может быть назначен в комбинации с различными антибактериальными препаратами, что расширяет возможность выбора оптимального режима эрадикационной терапии *H. pylori*.

Выбор в качестве основы эрадикационной терапии *H. pylori* наиболее современных ИПП служит универсальным методом повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*.

Добавление висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori*

В качестве меры, позволяющей увеличить эффективность стандартной тройной терапии, «Рекомендации Российской гастроэнтерологиче-

ской ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» в редакции 2012 г. устанавливали добавление к данной схеме висмута трикалия дицитрата (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в сутки или по 120 мг 4 раза в сутки), а также отмечали целесообразность продолжения монотерапии препаратом висмута до 4–8 недель после завершения эрадикационного курса [1, 81]. Эта мера основана на бактерицидном эффекте висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, а также цитопротективных свойствах этой соли висмута [82, 83, 84].

Антигеликобактерную активность солей висмута впервые описал В.Ж. Marshall: при электронной микроскопии было показано, что уже через 30–90 мин после приема лекарственного средства *per os* бактерии отделялись от эпителиоцитов желудка (блокирование адгезии) и демонстрировали признаки структурной деградации из-за появления депозитов висмута на поверхности и внутри микроорганизмов [85]. Недавно было установлено, что висмута трикалия дицитрат затрудняет проникновение протонов внутрь бактерии, фиксируя рН цитоплазмы в пределах, благоприятных для максимальной метаболической активности микроорганизма, что делает ее уязвимой для антибиотиков [86].

Данные российских исследований по присоединению висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori* раскрывают потенциал такого подхода и показывают, что эта мера оптимизации эффективна и для тройной, и для последовательной схем лечения (табл. 2) [87–90]. Ряд клинических исследований, которые показали высокий процент эрадикации *H. pylori* при добавлении висмута трикалия дицитрата, выполнены с оценкой уровня чувствительности микроорганизма в данном регионе, причем эта мера добавляет 30–40% к успеху терапии при наличии антибиотикорезистентности к кларитромицину и левофлокс-

сацину [91, 92, 93, 94, 95]. Добавление препарата висмута к тройной терапии *H. pylori* является общепризнанной практикой в Китае [96], а в последние годы эта мера стала находить поддержку в Европе и США [50, 84].

Такая мера оптимизации усиливает эффект антибиотиков, препятствует формированию антибиотикорезистентности, особенно с учетом того, что резистентность *H. pylori* к висмута трикалия дицитрату не формируется [50, 84]. Метаанализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 пациентов, показал безопасность висмута трикалия дицитрата и хорошую переносимость такого лечения [97].

Добавление висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori* служит универсальным методом повышения ее эффективности.

Добавление пробиотика к эрадикационной терапии *H. pylori*

Пробиотики способствуют сохранению барьерной функции эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, предотвращая колонизацию патогенными микроорганизмами, участвуют в модулировании местного и системного иммунного ответа и воспалительной реакции, помогают восстановлению и поддержанию нормальной популяции микробиоты кишечника без развития существенных побочных эффектов. Пробиотические штаммы синтезируют различные ферменты, кофакторы и витамины, участвующие в обменных процессах. Ферментация углеводов в кишечнике в присутствии определенных пробиотиков приводит к увеличению продукции короткоцепочечных жирных кислот, используемых в качестве энергетического ресурса эпителиоцитов [98–102].

Механизм действия пробиотиков на инфекцию *H. pylori* и их синергизма с эрадикационной терапией полностью не раскрыт. Снижение колонизационной способности *H. pylori* при наличии пробиотиков показано в эксперименте. Предполагается, что пробиотические штаммы способствуют блокаде уреазы *H. pylori*, снижению адгезии *H. pylori*

Таблица 2

Частота эрадикации *H. pylori* (ИТТ) при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* висмута трикалия дицитрата (по итогам исследований в Российской Федерации), %

Библиографический источник	Тройная терапия		Последовательная терапия	
	Стандартная	С добавлением висмута трикалия дицитрат	Стандартная	С добавлением висмута трикалия дицитрат
Коровина Т.И., 2014 [87] Самсонов А.А. и соавт., 2014 [88]	71,8	На основе рабепразола – 96,7 На основе эзомепразола – 95,4	84,8	95,4
Zakharova N., Savilova I., [89]	71,1	На основе рабепразола – 85	—	—
Щанова Н.О., Прохорова Л.В. [90]	—	86,4	—	95,8

ri к желудочным эпителиоцитам (доказано для *Lactobacillus*) и подвижности *H. pylori* [48, 103].

В большинстве систематических обзоров и метаанализов сообщается о положительном эффекте применения пробиотиков вместе с эрадикационной терапией *H. pylori* в отношении увеличения процента эрадикации [40, 104–110]. Так, в метаанализе Z. Lv и соавт. (2015) по итогам оценки результатов 21 рандомизированного контролируемого исследования с числом больных 3814, уровень эрадикации *H. pylori* составил 80,3% при присоединении пробиотиков при сравнении с 72,2% без пробиотиков (ИТТ), относительный риск – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,19) [105]. Положительно сказывалось на эффективности лечения назначение пробиотиков на срок более 2 недель, назначение мультиштаммовых пробиотиков и *Lactobacillus* [105]. Добавление пробиотиков к эрадикационной терапии *H. pylori* снижает частоту нежелательных явлений, возникающих при ее назначении [40, 102–108]; например, по данным Z. Lv и соавт. (2015), относительный риск составил 0,60 (95% ДИ 0,40–0,91) [105].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, многообразию используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют. Очевидна необходимость дальнейшего изучения наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов, длительности проводимого лечения и оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии. V Маастрихтский консенсус EHMSG констатирует, что определенные пробиотики могут оказывать положительный эффект на эрадикацию *H. pylori*, а также снижают нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные антигеликобактерным лечением. Определенные штаммы должны быть отобраны на основе доказанной клинической эффективности [3].

Эффективность пробиотического препарата Флорасан-Д, содержащего в своем составе наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*), изучена в отечественных исследованиях, в которых показано улучшение показателей качества жизни, устранение синдрома избыточного бактериального роста по данным водородного дыхательного теста, а также профилактика *C. difficile*-ассоциированной болезни [111–113].

Таким образом, включение в состав эрадикационной терапии *H. pylori* пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан Д®), приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению

числа нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии *H. pylori*

Ребамипид оказывает защитный эффект на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта за счет стимулирования синтеза простагландинов и ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, синтеза гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка [48, 114, 115]. Собственный антигеликобактерный эффект ребамипида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при его воздействии доказано [116]. Длительный прием ребамипида (в течение 12 мес) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита со снижением как нейтрофильной, так и мононуклеарной инфильтрации как в присутствии *H. pylori*, так и после эрадикации инфекции [117, 118].

Потенциальный антигеликобактерный эффект ребамипида подтвержден в ходе клинических исследований, оценивающих эффективность этого препарата в рамках схем эрадикационной терапии. Недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (611 пациентов) продемонстрировал эффективность ребамипида при включении этого препарата в состав эрадикационной терапии: 73,3 против 61,4%. Отношение шансов успешной эрадикации при сочетанном назначении ребамипида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53), а достоверных различий по частоте развития побочных эффектов в обеих группах не было (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; $p=0,329$) [119]. Ряд исследователей анализировали эффективность продолжения лечения ребамипидом после окончания эрадикационной терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 309 пациентов, которые завершили антигеликобактерный курс, частота рубцевания язвенного дефекта желудка в группе, продолжавшей прием ребамипида, оказалась выше, чем в группе плацебо – 80 против 66,1% [120].

Таким образом, ребамипид может использоваться для продолжения терапии и после окончания эрадикационной терапии, потенцируя репаративные процессы в слизистой оболочке желудка. Включение ребамипида в состав терапии *H. pylori* приводит к повышению эффективности эрадикации инфекции.

Повышение приверженности пациентов эрадикационной терапии *H. pylori*

Приверженность пациентов к лечению рассматривается как важнейший фактор успеха эради-

кационной терапии *H. pylori*, причем отсутствие комплаентности может быть причиной неудачи при чувствительных к назначенным антибиотикам штаммам *H. pylori* с развитием антибиотикорезистентности [1, 3, 121]. Согласно классическим данным D.Y. Graham и соавт. (1992), процент эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% предписанных лекарственных средств, был равен результатам двухнедельного курса с включением тетрациклина и препарата висмута и составил 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, — лишь 69% [122].

Традиционно считается, что комплаентность определяет целый ряд факторов: сложность многокомпонентного лечения, его продолжительность, эффективность терапии, нежелательные явления, мотивация врача и пациента, полнота информирования больного [121]. Может создаться впечатление, что современная тенденция к переходу от трех к четырем препаратам в составе терапии может негативно сказаться на приверженности к лечению. Однако ряд оригинальных исследований, обзоров и метаанализов показывает, что комплаентность не зависит от назначаемого режима терапии, в том числе от количества таблеток, которое следует принять в течение суток. L.A. Fischbach и соавт. (2004) в метаанализе не выявили ухудшения приверженности при назначении четырехкомпонентной терапии по сравнению с тройной терапией [123]. Современная квадротерапия с висмутом создавалась с учетом улучшения комплаентности [124]. Метаанализ многокомпонентных схем приводит высокие данные по комплаентности: для исследований, сравнивавших гибридную схему лечения (чередование двойной и квадротерапии без висмута) с последовательной, комплаентность составила 96 и 98%, а для исследований, сравнивавших гибридную и сочетанную схемы — 95,8 и 93,2% соответственно [125]. Добавление пробиотика к эрадикационной терапии *H. pylori* не оказывает отрицательного влияния на приверженность к терапии (относительный риск 0,98; 95% ДИ 0,68–1,39; $p=0.889$) [108].

Индивидуальная работа с пациентом, создание у него правильной мотивации, предоставление полной информации и контроль за соблюдением лечения остаются лучшими методами повышения приверженности к антигеликобактерной терапии. Благодаря таким простым мерам, как объяснение включенным в исследование больным природы их заболевания, особенностей лечения, возможных нежелательных явлений, предоставления листовки с этой информацией и ведение дневника приема медикаментов, а также своевременного напоминания по телефону о необходимости соблюдения больным схемы лечения, удалось увеличить процент эрадикации *H. pylori* до 94,7% (против 73,7%) и комплаентность до 92,1% (против

23,7% в группе больных с рутинным назначением терапии) [126].

Совет экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации постановляет:

1. Инфекция *H. pylori* широко распространена в Российской Федерации: доля инфицированного взрослого населения в популяции составляет от 60 до 90% и более. Это обуславливает высокую частоту хронического геликобактерного гастрита и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В нашей стране ежегодно регистрируется более 37 000 новых случаев рака желудка и это новообразование занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических болезней.

В каждом случае обнаружения *H. pylori* следует решить вопрос о целесообразности проведения эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка. Кроме того, эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить пациентов с диспепсией, непосредственно ассоциированной с инфекцией *H. pylori*.

2. Показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превосходят 15% в большинстве региональных исследований. Имеются данные об отсутствии высокой устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и низкой двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

3. Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность (см. пункты 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (по 120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (по 500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки). Как альтернативный вариант терапии первой линии предлагается квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 3 раза в сутки).

4. Продолжительность всех схем лечения *H. pylori* должна составлять 14 суток, мини-

мальная продолжительность 10 суток может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в конкретном регионе, подтвердили ее высокую эффективность.

Увеличение продолжительности лечения повышает ее эффективность, в том числе при назначении стандартной тройной терапии.

5. Схемы эрадикационной терапии обязательно включают в себя ингибиторы протонной помпы. ИПП применяют в составе эрадикационной терапии в следующих дозах: лансопризол по 30 мг 2 раза в сутки, омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, пантопризол по 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол по 20 мг 2 раза в сутки. Назначение высокой дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения.

При проведении эрадикационной терапии предпочтение отдается эзомепразолу и рабепразолу.

По данным метаанализов, более мощный кислотоподавляющий эффект рабепразола в составе эрадикационной терапии приводит к лучшим показателям эрадикации *H. pylori* по сравнению с более ранними ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол). Рабепразол отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, оказывая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он преимущественно метаболизируется в результате неферментативного процесса, в отличие от других ИПП. Это обосновывает предпочтительное его использование в странах европейского региона (в том числе в России), где высока распространенность фенотипа быстрых метаболизаторов. При этом у рабепразола выявлены специальные характеристики (собственный антигеликобактерный эффект, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка), которые могут обеспечивать дополнительные преимущества при эрадикации *H. pylori*.

Выраженное антисекреторное действие эзомепразола в составе эрадикационной терапии *H. pylori*, по данным метаанализов, определило повышение эффективности лечения по сравнению с омепразолом, лансопризолом и пантопризолом. Эзомепразол представляет собой S-энантиомер (левый изомер) омепразола. Благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 в печени эзомепразол обладает большей биодоступностью, чем омепразол, следствием чего более предсказуемым является контроль интрагастрального pH. Таким образом, эффект эзомепразола не зависит от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма у лиц, принимающих ИПП.

Выбор наиболее современного ИПП, как основы эрадикационной терапии, повышает эффективность лечения.

6. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности, обеспечивающей ее значимый дополнительный прирост даже в условиях резистентности бактерии к кларитромицину и левофлоксацину.

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после курса эрадикационной терапии *H. pylori* целесообразно продолжить прием висмута трикалия дицитрата до 4–8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка.

7. Включение в состав эрадикационной терапии *H. pylori* пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан Д®), приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению числа нежелательных явлений, включая развитие *C.difficile*-ассоциированной болезни.

8. Включение в состав эрадикационной терапии *H. pylori* ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки приводит к повышению эффективности эрадикации. Защитные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его не только для курса эрадикационной терапии *H. pylori*, но и последующего продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки. Продолжительность курса постэрадикационной терапии ребамипидом составляет 4–8 недель.

9. Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему *терапии второй линии* при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. *Терапия третьей линии* подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения, при возможности – по данным определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

10. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств повышают приверженность пациентов к лечению и эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.* и комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and Advisory board. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9].
2. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J.* et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-67.
3. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, J.P. Gisbert, E.J. Kuipers* et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
4. *Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В.* Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2010;20(2):25-30 [German S.V., Zyкова I.Ye., Modestova A.V., Yermakov N.V. Prevalence of *H. pylori* infection in the Moscow population. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):25-30].
5. *Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В., Кислицин В.А.* Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. Гигиена и санитария 2013; 92(5):79-82 [Rakhmanin Yu.A., Zyкова I. Ye., Fedichkina T.P., Solenova L.G., German S.V., Modestova A.V., Kislitsin V.A. Regional distribution of *Helicobacter pylori* infection of able-bodied population of Moscow at medical examination of the production staff. Gigiyena i sanitariya 2013; 92(5):79-82].
6. *Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б.* Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007-2011 годах. Инфекция и иммунитет 2012; 2(4):741-6 [Svarval A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Dynamics of prevalence of the *Helicobacter pylori*-caused infection in various age groups of St.Petersburg population in 2007-2011. Infektsion i immunitet 2012; 2(4):741-6].
7. *Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А.* Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. Бюл. СО РАМН 2010; 30 (2):88-93 [Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. *Helicobacter pylori*-associated infection Siberian populations. Byul. SO RAMN 2010; 30 (2):88-93].
8. *Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С.* и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2012; 22(4): 27-31 [Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Amelchugova O.S. et al. Prevalence of atrophic corpus gastritis at Krasnoyarsk over 45 year-old population. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(4):27-31].
9. *Штыгашева О.В., Цуканов В.В.* Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2004; 14(1):33-6 [Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and frequency of dyspeptic symptoms in Khakasia population. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(1):33-6].
10. *Furuta T., Ohashi K., Kaneko E.* et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. Ann Intern Med 1998; 129: 1027-30.
11. *Tanigawa Y., Aoyama N., Kita T.* et al. CYP2C19 genotype related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 528-34.
12. *Serrano D., Torrado S., Torrado-Santiago S., Gisbert J.P.* The influence of CYP2C19 Genetic polymorphism on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibitor-Containing *Helicobacter pylori* treatment. Curr Drug Metab 2012;13(9):1303-12.
13. *Морозов С.В.* Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность лечения больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ингибиторами протонного насоса. Автореф. дис. ... канд мед наук М., 2005:23 [Morozov S.V. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on proton pump inhibitor treatment response in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2005: 23].
14. *Оганесян Т.С.* Значение полиморфизма генов цитохрома P-450C19 и интерлейкина-1β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Автореферат дис. ... канд мед наук М., 2008:24 [Oganesyanyan T.S. Significance of cytochrome P-450 C19 and interleukine-1β gene polymorphism for eradication therapy efficacy prognosis at *Helicobacter pylori*-associated stomach and duodenum peptic ulcer. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2008:24].
15. *Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р.* Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. Практ медицина 2012;58(3):53-5 [Khalikova A.R., Arkhipova A.A., Akhmetov I.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. Cytochrome P-450 CYP2C19 gene polymorphism in Tatar population living in the Tatarstan republic territory. Prakt meditsina 2012; 58(3):53-5].
16. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2008;18(5):4-11 [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Interleukine-1β allelic polymorphism at helicobacteriosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(5):4-11].
17. *Furuta T., Shirai N., Xiao F.* et al. Polymorphism of inter-leukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2(1):22-30.
18. *Sugimoto M., Furuta T., Shirai N.* Influences of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. Clin Pharmacol Ther 2006;80:41-50.
19. *Маев И.В., Момыналиев К.Т., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Селезнева О.В.* Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1β-511. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2008;18(6):27-32 [Maev I.V., Momynaliyev K.T., Govorun V.M., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S., Selezneva O.V. Efficacy of *Helicobacter*

- pylori* eradication in peptic ulcer patients in relation to IL-1 β -511gene polymorphism. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(6):27-32].
20. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34-42.
 21. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:514-33.
 22. Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Дехнич Н.Н. Рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014;16(3):181-5 [Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Dekhnich N.N. Isolation, identification and estimation of antibiotics sensitivity of *Helicobacter pylori*: guidelines. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2014; 16(3):181-5].
 23. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008-2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016;(2):146-51 [Pozdeyev O.K., Morozova L.G., Pozdeyeva A.O., Valeyeva Yu.V., Gulyaev P.Ye. Monitoring of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in the Tatarstan Republic in 2008-2013. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2016; (2):146-51].
 24. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал 2011;21(2):37-42 [Dekhnich N.N., Kostyakova Ye.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional study. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(2):37-42].
 25. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Лукьянова А.В., Назаева О.А., Стешиц А.С., Брук П.Г. Чувствительность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам в г. Смоленске в 2015-2016 гг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал 2016;6:24-31 [Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Alimov A.V., Lukyanova A.V., Nagayeva O.A., Steshits A.S., Bruk P.G. Sensitivity of *H. pylori* strains to antimicrobial agents in Smolensk in 2015-2016. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 6:24-31].
 26. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г., Михайлова И.А., Сварваль А.В., Жибрун А.Б. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012;(8):18-23 [Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V., Il'chishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., Mikhaylova I.A., Svarval A.V., Zhibrun A.B. Primary *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance in St. Petersburg. Experimental'naya and klinicheskaya pharmacologiya 2012; (8):18-23].
 27. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Савилова И.В., Ферман Р.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Лечащий врач 2015;(4):91-5 [Simanenkov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B., Svarval A.V., Savilova I.V., Ferman R.S. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance according to the data of bacteriological testing. Lechaschy vrach. 2015; (4):91-5].
 28. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н., Зеленикин С.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012;(8):10-14 [Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikheyeva O.M., Dubtsova Ye.A., Vorobyova N.N., Zelenikin S.A. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Moscow and propolis as the agent, increasing eradication efficacy. Experimental'naya and klinicheskaya pharmacologiya. 2012; (8):10-14].
 29. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.А., Успенский Ю.П., Барышников Н.В. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. Справочник поликлинического врача 2010;(12):54-6 [Korniyenko Ye.A., Suvorov A.N., Tkachenko Ye.A., Uspenskiy Yu.P., Baryshnikov N.V. Critical increase of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in pediatric and adult gastroenterological practice. Spravochnik polyclinicheskogo vracha 2010; (12):54-6].
 30. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и соавт. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010 г. [Bokarev A.A., Perfilova K.M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to macrolides at *H. pylori*-positive gastroduodenal diseases. Proceeding of the II Annual All-Russia Congress on infectious diseases. Moscow, March 29-31, 2010].
 31. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал 2012;22(5)(прил. 40):36 [Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Novosibirsk. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5) (Suppl. 40):36].
 32. Нужевиц А.А. Автореф дис ... канд мед наук М., 2010 [Nizhevich A.A. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2010].
 33. De Francesco V, Zullo A et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. J Antimicrob Chemother 2010;65(2):327-32.
 34. Lee J.W., Kim N. et al. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea. Scand J Gastroenterol 2014;49(9):1058-67.
 35. Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. Cleve Clin J Med 2017;84(4):310-318. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110.
 36. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал 1999;7(4):21-3 [Ivashkin V.T. *Helicobacter pylori*: biological traits, pathogenesis and eradication perspectives. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 7(4):21-3].
 37. Graham D.Y. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:145-8.
 38. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-53.
 39. Лапина Т.Л., Мутузгулина Э.Р., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Рос журн гастроэнтерол

- гепатол колопроктол 2013;23(5):74-80 [Lapina T.L., Mutigulina E.R., Ivashkin V.T. Rational choice of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(5):74-80].
40. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis BMJ. 2015 Aug 19;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.
 41. McNicholl A.G., Gasbarrini A., Tepes B., Bordin D.S. et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): First-Line Treatments and Interim Analysis of 11272 patients. *Helicobacter*. 2015; 20 (Suppl. 1):91.
 42. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1255-68.
 43. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. Тер арх 2016;88(4):75-81 [Andreyev D.N., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova Ye.V. Efficacy and safety of anti-*H.pylori* therapy at concomitant chronic hepatitis C. Ter arkh 2016; 88(4):75-81].
 44. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
 45. Hu Y., Zhu Y., Lu N.H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:168. doi: 10.3389/fcimb.2017.00168.
 46. Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med* 2017;84(4):310-8. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110.
 47. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69 e14.
 48. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Тер архив 2017;2:84-90 [Andreyev D.N., Dicheva D.T., Mayev I.V. Options of optimization of *Helicobacter pylori* eradication therapy in modern clinical practice. Ter archive 2017; 2:84-90].
 49. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.П., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее. Эксперимент клин гастроэнт 2016; 135(11):84-93 [Safina D.D., Abdulkhakov S., Abdulkhakov R.A. *Helicobacter pylori* eradication therapy: present and future. Eksperiment klin gastroent 2016; 135(11):84-93].
 50. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H.pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017 May 2. doi: 10.1111/hel.12392.
 51. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
 52. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., Gisbert J.P., Forman D., Leontiadis G.I. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008337.
 53. Lu H., Zhang W., Graham D.Y. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134-40.
 54. Laine L., Hunt R., El-Zimaity H., Nguyen B., Osato M., Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.
 55. Liang X., Xu X., Zheng Q., Zhang W., Sun Q., Liu W. et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:802-7.
 56. McNicholl A., Molina-Infante J., Bermejo F., Harb Y., Modolell I., Anton R. et al. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *Helicobacter* 2014;19(Suppl. 1):11.
 57. Molina-Infante J., Lucendo A.J., Anqueira T., Rodriguez-Tellez M., Perez-Aisa A., Balboa A. et al. Optimized empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:581-9.
 58. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:413-31.
 59. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868-77.
 60. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149-56.
 61. Scott J.L., Dunn C.J., Mallarkey G., Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002; 62(10):1503-38.
 62. 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.
 63. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(1):19-31.
 64. Robinson M., Horn J. et al. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drug* 2003; 63(24): 2739-54.
 65. Besancon M., Simon A., Sachs G. et al. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272: 22438-46.
 66. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. *Scand J Gastroenterol* 2001; 234 (Suppl): 3-11.
 67. Kromer W., Kruger U., Huber R. et al. Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998; 56: 57-70.
 68. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-14.
 69. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl. 3):27-36.

70. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One 2013;8:e62162.
71. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плеiotропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):18-26 [Zaborovskiy A.V., Maev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in acid-related diseases treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):18-26].
72. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., Matsumaru H., Wakisaka-Saito N., Zhang H.M., Yamamoto T. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(11):3069-73.
73. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2001;6(2):125-9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x
74. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2010;16(10):1279-84.
75. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci 2003;48(2):322-8.
76. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S., Wallner G., Sarosiek J. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. Dig Dis Sci 2009;54:2137-42.
77. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T., Horie T., Iuchi A., Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. J Med Invest 2007;54(1-2):83-90.
78. Niv Y. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21(31):9430-6.
79. Kawakubo M., Ito Y., Okimura Y., Kobayashi M. et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. Science 2004;305(5686):1003-6.
80. Ota H., Nakayama J., Momose M., Hayama M. et al. *Helicobacter pylori* infection produces reversible glycosylation changes to gastric mucins. Virchows Arch 1998;433(5):419-26.
81. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.) Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(2):102-4 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Practical steps on stomach cancer prophylaxis in the Russian Federation: chronic *H. pylori*-associated gastritis management algorithm (Proceedings and resolution of expert panel, December 9, 2013). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(2):102-4].
82. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(5):2-7 [Lapina T.L. Potentials of pharmacological control of gastroduodenal mucosa cytoprotection. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(5):2-7].
83. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):21-8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):21-8].
84. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy Gut 2016;65(5):870-8 doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019.
85. Marshall B.J., Armstrong J.A., Francis G.J. et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. Digestion 1987;37 (Suppl 2):16-30.
86. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:922-33.
87. Коровина Т.И. Клинико-инструментальная оценка последовательной эрадикационной терапии у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Автореф дисс канд мед наук 2014:24 [Korovina T.I. Clinical and instrumental assessment of consecutive mode of eradication therapy efficacy at *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal erosive-ulcerative lesions. Author's abstract. MD degree thesis. 2014:24].
88. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренин Г.Л., Коровина Т.И., Лезнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Тер архив 2014; 8:57-61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Korovina T.I., Lezhneva Yu.A., Maev I.V. Pharmacoeconomical features of treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases. Ter archive 2014; 8:57-61].
89. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high clarithromycin resistance. Helicobacter 2015; 20(Suppl 1):92.
90. Щанова Н.О., Прохорова Л.В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(2):11-18 [Shchanova N.O., Prokhorova L.V. Potentials of increase of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcer. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(2):11-18].
91. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. Helicobacter 2013;18:373-7.
92. 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.
93. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015;64:1715-20.
 94. Gisbert J.P., Romano M., Gravina A.G. et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:768-75.
 95. Cao Z., Chen Q., Zhang W. et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1185-90.
 96. Xie C., Lu N.H. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China. *Helicobacter* 2015;20(1):1-10. doi: 10.1111/hel.12178.
 97. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M., Santana J., Khan M., Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361-70.
 98. Кауух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(1):8-14 [Kashukh Ye.A., Ivashkin V.T. Probiotics, metabolism and functional state of cardio-vascular system Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(1):8-14].
 99. Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2015; 24(3):58-68 [Poluektova Ye.A., Sidorina Yu.O., Kuchumova S.Yu., Korolev A.V., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Probiotics at inflammatory bowel diseases: rationale and efficacy estimation Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3):58-68].
 100. Walker W.A. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46:87-91.
 101. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., Донец В.Н., Сундукова З.Р., Шумихина И.А. Возможности пробиотической терапии в гастроэнтерологии Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2011;3(4):69-80 [Solovyova O.I., Simanenkov V.I., Suvorov A.N., Donets V.N., Sundukova Z.R., Shumikhina I.A. Potentials of probiotic therapy in gastroenterology. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2011; 3(4):69-80].
 102. Suvorov A., Simanenkov V., Ermolenko E., Kolodjieva V., Tsapieva A., Zakharova N.V., Soloveva O.I. Enterococci as probiotics or auto-probiotics in the treatment of the gastrointestinal diseases *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2012;23(Suppl1):108.
 103. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 384-91.
 104. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X. et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.
 105. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:707-16.
 106. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-68.
 107. 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;47:25-32.
 108. Zhang M-M., Qian W., Qin Y-Y. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:4345-57.
 109. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445-53.
 110. Zhu R., Chen K., Zheng Y-Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20: 18013-21.
 111. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2015; 24(3):21-32 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroent gepatol koloproktol 2015; 24(3):21-32].
 112. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomised, simple-blind, placebo-controlled trial. *Amer J Clin Med Research* 2014; 3(2):18-23.
 113. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny A.S., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):56-6 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnosis and treatment *Clostridium difficile*-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):56-6].
 114. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(3):261-70.
 115. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl.1):153-159. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x.

116. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42:1895-9.
117. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., Tanaka S., Yoshihara M., Chayama K. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2002;47(4):862-7.
118. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsu-moto 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.
119. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(Suppl.4):20-4. doi:10.1111/jgh.12769.
120. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., Higuchi K., Haruma K., Murakami K., Kobayashi K., Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory 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.
121. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2(5):273-9. doi: 10.1177/1756283X09337342.
122. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102(2):493-6.
123. Fischbach L.A., van Zanten S., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071-82.
124. Graham D.Y., Lee S.Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):537-63. doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.003.
125. Song Z.Q., Zhou L.Y. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(19):4766-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4766.
126. Al-Eidan F.A., McElnay J.C., Scott M.G., McConnell J.B. Management of *Helicobacter pylori* eradication - the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:163-71.