

Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике

А.Н.Казюлин¹, Е.В.Парцвания-Виноградова¹, Д.Т.Дичева¹, Е.Г.Лебедева¹, Н.Л.Головкина²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД России. 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

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

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

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

Для цитирования: Казюлин А.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Дичева Д.Т. и др. Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 32–36.

Optimization of *Helicobacter pylori* therapy in modern clinical practice

A.N.Kazyulin¹, E.V.Partsvania-Vinogradova¹, D.T.Dicheva¹, E.G.Lebedeva¹, N.L.Golovkina²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. 123060, Russian Federation, Moscow, ul. Narodnogo Opolcheniia, d. 35

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

Key words: eradication therapy, antibiotic resistance, duration of the course, a proton pump inhibitor, bismuth drugs.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

For citation: Kazyulin A.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Dicheva D.T. et al. Optimization of *H. pylori* therapy in modern clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 32–36.

Введение

Несмотря на разработку стандартных схем антихеликобактерной терапии эффективность эрадикации колеблется от 70 до 80%, что заставляет исследователей искать пути оптимизации уже существующих режимов эрадикационной терапии (ЭТ). Большинство авторов сходятся во мнении, что показатель эффективности ЭТ коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма *Helicobacter pylori* в популяции. Фактором, влияющим на эффективность ЭТ, является полиморфизм генов (CYP2C19, MDR1), определяющий особенность метаболизма препаратов. В случае неуспеха ЭТ сохраняется высокий риск рецидивирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Помимо этого, значительно увеличивается риск возникновения рака желудка ввиду того, что *H. pylori* рассматривается в качестве канцерогена 1-го типа (Международное агентство по изучению рака). Все перечисленное иллюстрирует необходимость поиска путей повышения эффективности ЭТ.

Региональные особенности

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

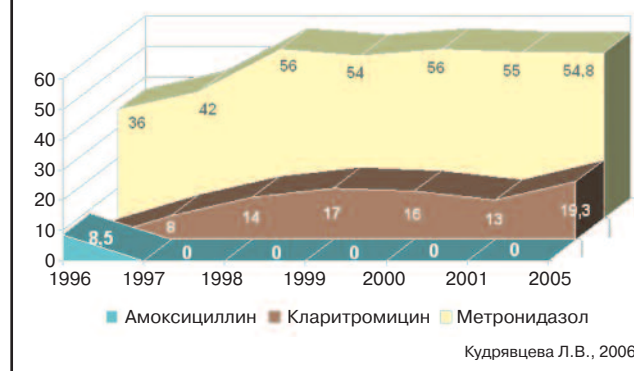
Согласно данным Российской группы по изучению *H. pylori*, продолжается рост количества резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* в Москве. Резистентность

к амоксициллину выявляется крайне редко. Этот феномен может возникнуть у пациентов, длительно или многократно применявших амоксициллин, как правило, по назначению врачей других профилей. При изучении механизмов формирования резистентности к амоксициллину исследователями была продемонстрирована значимость точечных мутаций в пенициллинсвязывающем белке (PBP-1A).

В России, согласно наблюдениям последних лет, уровень резистентности к кларитромицину колеблется от 8 до 19,3%, что позволяет активно применять его в схемах ЭТ [10, 11]. Из макролидных антибиотиков кларитромицин обладает наибольшей активностью в отношении *H. pylori*. Поэтому во всех международных рекомендациях и рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации именно кларитромицин является обязательным компонентом стандартной эрадикационной терапии 1-й ли-

Динамика роста резистентности.

Динамика резистентности *H. pylori* в Москве в 1996–2005 гг.



нии. К тому же, учитывая собственное противовоспалительное действие, минимальное влияние на микрофлору, а также способность разрушать бактериальные биопленки, кларитромицин повышает эффективность ЭТ и compliance пациентов. Отечественными учеными неоднократно изучалась эффективность кларитромицина (препарат Фромилид®, КРКА) [12]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность. В исследовании особенно подчеркивалось оптимальное соотношение показателя эффективности, цены, качества, что немаловажно в настоящих экономических условиях. Приведенные выше данные позволяют рекомендовать Фромилид® в качестве надежного компонента ЭТ.

При оценке уровня резистентности к метронидазолу получены следующие результаты: в середине 1990-х отмечалось устойчивое повышение средневропейского уровня резистентности. Исходные данные, характерные для России, где продолжается рост числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к производным нитроимидазола, к 1998 г. достигли 56,6% [10, 11] (см. рисунок). Причиной такого высокого уровня резистентности является широкое применение препарата для лечения урогенитальных и других инфекций, а также нерациональное использование их в схемах ЭТ в предшествующие годы. Однако обращают на себя внимание данные о возможности восстановления чувствительности к метронидазолу у прежде резистентного штамма *H. pylori* в анаэробных условиях. Исследователи объясняют этот феномен тем, что, находясь в полости желудка, *H. pylori* периодически попадает в анаэробные условия, в связи с чем у ряда больных с резистентными штаммами ЭТ с включением метронидазола достигает успеха. Приведенные данные иллюстрирует диаграмма динамики роста резистентности *H. pylori* к антибиотикам в Москве.

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

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

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

Рассмотрим каждый из предлагаемых подходов отдельно.

Продление курса ЭТ

Наиболее известной и часто применяемой мерой оптимизации ЭТ является увеличение длительности курса назначаемого лечения. Если в рекомендациях I и II Маастрихтского консенсуса обсуждалось назначение 7-дневной антихеликобактерной терапии, то в дальнейшем представления о необходимой длительности ЭТ были пересмотрены. По данным III Маастрихтского консенсуса (2005 г.), увеличение продолжительности ЭТ до 10–14 дней приводило к повышению показателя эффективности на 9–12%. Однако, в силу неуклонного роста антибиотикорезистентности к используемым препаратам на сегодняшний день этот показатель эффективности терапии при увеличении ее длительности не превышает 4–6%. По данным четырех метаанализов 10-дневная схема лечения увеличивает частоту эрадикации на 4%, 14-дневная – на 5–6% по сравнению с 7-дневной схемой лечения. Различий по частоте побочных эффектов выявлено не было [19, 20]. В то же время увеличение продолжительности терапии неизбежно приво-

дит к повышению стоимости курсового лечения, что бывает чрезвычайно важным для целого ряда пациентов Российской популяции [21, 22].

Удвоение стандартной дозировки ИПП

Другим способом усовершенствования ЭТ представляется удвоение стандартной дозировки ИПП, что обеспечивает более выраженный антисекреторный эффект в течение более длительного времени [23–25]. По результатам исследований зарубежных авторов эффективность антихеликобактерной терапии при этом повышается на 6–10% [20, 26, 27]. По данным исследований, для достижения успешной эрадикации крайне важна выраженность активности назначаемого антисекреторного препарата. Так, уровень pH в желудке выше 4 Ед в течение 90% времени за сутки приводит к 100% эрадикации, несмотря на наличие устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что, вероятнее всего, связано с повышением устойчивости кларитромицина и амоксициллина в слабокислой среде желудка [28–30]. Учитывая сказанное, использование удвоенных стандартных доз ИПП закономерно для любых схем ЭТ [19, 23, 31, 32]. В силу необходимости достижения внутрижелудочного pH > 4 на протяжении 90% времени обосновано применение ИПП последних поколений – моноизомеров (эзомепразол), демонстрирующих более выраженную антисекреторную активность за счет фармакокинетических особенностей [33]. Большое количество исследований было посвящено S-энантиомеру классической молекулы омепразола (эзомепразолу, препарат Эманера®, КРКА). Так, российскими исследователями был изучен антисекреторный потенциал препарата Эманера® путем длительного (48-часового) мониторинга внутрижелудочного pH у пациентов с язвенной болезнью и эрозивным гастродуоденитом. В исследовании сравнивали стандартные показатели pH в 1-й день исследования (без ИПП) и 2-й день (после приема 40 мг препарата Эманера®). Длительное (48-часовое) мониторирование внутрижелудочного pH показало высокий антисекреторный ответ препарата Эманера® в дозе 40 мг уже при 1-м применении: время поддержания pH > 4 составило 18,5 ч, медиана среднесуточного pH оказалась впечатляющей – 6,25, медиана площади под кривой распределения значений pH от 1 до 10 после приема 40 мг препарата Эманера® увеличилась на 46,4%, наиболее наглядно демонстрируя антисекреторную эффективность препарата [34].

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации была проиллюстрирована последним метаанализом А. McNicholl и соавт. (2012 г.), обобщившим результаты 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа продемонстрировала более длительную и выраженную антисекреторную активность эзомепразола и рабепразола относительно ИПП первых поколений в схемах ЭТ на 4,7% (отношение шансов 1,32, 95% доверительный интервал 1,01–1,73) и 4,1% (отношение шансов 1,21, 95% доверительный интервал 1,02–1,42) соответственно [33]. Прямые доказательства повышения эффективности ЭТ путем удвоения дозы ИПП получены из метаанализа, который продемонстрировал увеличение частоты излечения на 6–10% по сравнению со стандартными дозами. Наиболее эффективны при этом ИПП второго поколения (эзомепразол 40 мг два раза в день) [20].

Препараты висмута

В современной клинической практике активно применяются различные препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субсалицилат, висмута трикалия дицитрат – ВТД). Особенностью данной группы препаратов является то, что резистентности к ним вплоть до настоящего времени зарегистрировано не было [2, 31]. Препараты обсуждаемой

группы практически не всасываются в кровь и выделяются кишечником, что объясняет редкость побочных явлений при их применении и дает им несомненные клинические преимущества. Нужно отметить, что характерной особенностью препаратов висмута является окрашивание стула в темный цвет вследствие их преобразования в просвете кишечника в сульфид висмута. Поэтому, назначая данные препараты, необходимо предупредить пациента об этой особенности, так как в ряде случаев окрашенный стул напоминает мелену. Учитывая слабую эрадикационную активность препарата, использование его в качестве монотерапии инфекции *H. pylori* нерационально, однако именно включение его в основные схемы ЭТ дает обнадеживающий результат.

Среди всех препаратов данной группы ВТД зарекомендовал себя как наиболее эффективное средство повышения эффективности ЭТ. В России доступным препаратом ВТД является Улькавис® (КРКА, Словения), хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике. Фармакокинетические механизмы данного препарата многогранны, что обосновывает его включение в схемы ЭТ. Он оказывает не только бактерицидный, но и цитопротективный эффект, который реализуется благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, где ВТД образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотного-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [31, 35]. Помимо этого, ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции за счет стимуляции синтеза простагландинов группы Е, повышения выделения НСО₃-мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [31].

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

Активно обсуждается влияние препарата висмута на резистентность *H. pylori* к антибиотикам [37]. По данным исследования Q.Sun и соавт. (2010 г.), включение в схему эрадикации препарата висмута привело к повышению эффективности лечения на 15,4% и к снижению резистентности *H. pylori* к кларитромицину при пролонгации стандартной тройной ЭТ до 14 дней (висмутсодержащая квадротерапия) [38]. Сказанное подтверждается также данными исследований российских авторов. Режим висмутсодержащей 4-компонентной терапии достоверно повышает уровень эрадикации до 93,7%. В случае инфицирования резистентными к кларитромицину штаммами *H. pylori* успешной эрадикации удавалось достичь у 84,6% пациентов [39].

Таким образом, применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также в качестве 4-го компонента в схемах стандартной тройной ЭТ 1-й линии в целях оптимизации антихеликобактерной терапии. Эта позиция поддерживается современными российскими рекомендациями [40], базисом которых являются результаты исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации на 15–20% при включении ВТД 4-м компонентом в схему стандартной тройной ЭТ. Помимо этого, недавний клинический опыт зарубежных коллег демонстрирует нам целесообразность включения ВТД в схемы последовательной терапии [41].

Основным принципом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является принцип эрадикации *H. pylori*, подразумевающий полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерии в слизистой оболочке желудка и

двенадцатиперстной кишки. К сегодняшнему дню предложено значительное количество различающихся по составу и длительности лечения схем ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибиотики и ИПП. В то же время активно продолжают исследоваться пути оптимизации схем антихеликобактерной терапии. В силу широкого распространения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в РФ для каждого практикующего врача чрезвычайно важным являются мониторинг и практическое применение в своей лечебной деятельности предлагаемых современных подходов оптимизации схем ЭТ, что, несомненно, приведет к существенному снижению уровня инфицированности и поражения *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, а также сыграет важную роль в профилактике рака желудка – второй по смертности онкологической патологии в мире.

Литература/References

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М., 2016. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiia *Helicobacter pylori*. М., 2016. [in Russian]
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. Лечащий врач. 2014; 4: 73–9. / Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Aktual'nye vozmozhnosti optimizatsii antikhelikobakternoi terapii. Lechashchii vrach. 2014; 4: 73–9. [in Russian]
3. Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62 (1): 34–42.
4. Liou JM, Chang CY, Chen MJ et al. The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0124199.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. медицина*. 2013; 91 (8): 4–12. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. i dr. Klinicheskoe znachenie infektsii *Helicobacter pylori*. *Klin. meditsina*. 2013; 91 (8): 4–12. [in Russian]
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64 (9): 1353–67.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016; 6 (319): 24–33. / Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A. i dr. Evoliutsiia predstavlenii o defintsii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiei *Helicobacter pylori* (po materialam Kiotskogo konsensusa, 2015). *Farmateka*. 2016; 6 (319): 24–33. [in Russian]
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23 (6): 62–72. / Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Prichiny neeffektivnosti antigelikobakternoi terapii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (6): 62–72. [in Russian]
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М., 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Bolezni zheludka*. М., 2015. [in Russian]
10. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori*. *Альманах клин. медицины*. 2006; XIV: 39–46. / Kudriavtseva L.V. *Biologicheskie svoystva Helicobacter pylori*. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2006; XIV: 39–46. [in Russian]
11. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996–2001 гг. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2002; 2: 63–4. / Kudriavtseva L.V. *Dinamika rezistentnosti shtammov k amoksisitsillinu, klaritromitsinu i metronidazolu v Rossii v 1996–2001 gg.* *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2002; 2: 63–4. [in Russian]
12. Подгорбунских Е.И., Маев И.В., Исаков В.А. Фромилид - обязательный компонент терапии первой линии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*// *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 87–92.
13. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Appl Sci J* 2014; 30 (30): 134–40.
14. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (8): 5–10. / Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Faktory mikro- i makroorganizma, vliiaushchie na effektivnost' antikhelikobakternoi terapii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (8): 5–10. [in Russian]
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевт. арх.*

- 2014; 86 (3): 94–9. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradikatsionnaya terapiya infektsii Helicobacter pylori: obzor mirovykh tendentsii. *Terapevt. arkh.* 2014; 86 (3): 94–9. [in Russian]
16. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177–86.
 17. Wu JY, Hsu PI, Wu DC et al. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent Helicobacter pylori eradication rate. *Helicobacter* 2014; 19 (3): 207–13.
 18. Tepes B, O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 36–42.
 19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
 20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of Helicobacter Pylori infection – Maastricht IV. Florence Consensus Report *Gut* 2012; 61: 646–64.
 21. O'Connor JP, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with helicobacter pylori eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2 (5): 273–9.
 22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция Helicobacter pylori и экстрагастроуденальные заболевания. *Терапевт. арх.* 2015; 87 (8): 103–10. / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyy Iu.A. Infektsiia Helicobacter pylori i ekstragastroduodenal'nye zabolevaniia. *Terapevt. arkh.* 2015; 87 (8): 103–10. [in Russian]
 23. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы – путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. *Лечебное дело.* 2012; 1: 36–42. / Kucheriavyy Iu.A., Barkalova E.V. Dvoynye dozy ingibitorov protonnoi pompy – put' povysheniia effektivnosti troinoi antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. *Lechebnoe delo.* 2012; 1: 36–42. [in Russian]
 24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Мед. вестн. МВД.* 2013; 3: 9–14. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Iu. Farmakoterapevticheskie aspekty primeniia ingibitorov protonnoi pompy. *Med. vestn. MVD.* 2013; 3: 9–14. [in Russian]
 25. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013; 7–8: 42–4. / Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Iu., Dicheva D.T. Ingibitory protonnoi pompy kak osnova lecheniia kislotozavisimyykh zabolevaniy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013; 7–8: 42–4. [in Russian]
 26. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (6): 1149–56.
 27. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (7): 868–77.
 28. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy. *Helicobacter* 2007; 12 (4): 317–23.
 29. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Арх. внутр. медицины.* 2016; 6 (1): 29–33. / Andreev D.N., Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Dicheva D.T. Otsenka vliyaniia soputstvuyushchikh anamnesticheskikh i klinicheskikh faktorov na effektivnost' i bezopasnost' antikhelikobakternoi terapii. *Arkh. vnutr. meditsiny.* 2016; 6 (1): 29–33. [in Russian]
 30. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем. *Фарматека.* 2013; 10: 11–7. / Kucheriavyy Iu.A., Barkalova E.V. Vyrazhenost' kislotosuppressivnogo deistviia ingibitorov protonnoi pompy i effektivnost' sovremennykh eradiatsionnykh skhem. *Farmateka.* 2013; 10: 11–7. [in Russian]
 31. Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010; chap 50.
 32. Gasparetto M, Pescarin M, Guariso G. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Availabilities. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 186734.
 33. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (5): 414–25.
 34. Курилович С., Чекалина Е., Белковец А., Щербаква Л. Антисекреторная активность эзомепразола (Эманера®) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Врач.* 2015; 8: 35–40. / Kurilovich S., Chekalina E., Belkovets A., Shcherbakova L. Antisekretornaya aktivnost' ezomeprazola (Emanera®) u patientsov s kislotozavisimymi zabolevaniiami. *Vrach.* 2015; 8: 35–40. [in Russian]
 35. Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (6): 1983–8.
 36. Grisham MB, Jourd'heuil D, Wink DA. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism – implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl. 1): 3–9.
 37. Williamson R, Pipkin GA. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of Helicobacter pylori? In: *Helicobacter Pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure* 1998. Ed. by R.H.Hunt, G.N.J.Tytgat. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998; p. 416–25.
 38. Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2010; 15 (3): 233–8.
 39. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дидцитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология.* 2012; 8: 92–7. / Maev I.V., Samsonov A.A., Korovina T.I. i dr. Vismuta trikaliia ditsitrat povyshayet effektivnost' antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. *Ekspieriment. i klin. gastroenterologiya.* 2012; 8: 92–7. [in Russian]
 40. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 1: 87–9. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012; 1: 87–9. [in Russian]
 41. Uygun A, Ozel AM, Sivri B et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate Helicobacter pylori in a Turkish population. *Helicobacter* 2012; 17 (6): 486–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru
Парцваниа-Виноградова Екатерина Владимировна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Katrin3108@mail.ru
Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: di.dicheva@yandex.ru
Лебедева Екатерина Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: eg.lebedeva@mail.ru
Головкина Наталья Леонидовна – зам. нач. гастроэнтерологического отделения ФКУЗ ГКГ. E-mail: golovkina.natalia.gkg@mail.ru