

# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>,  
Е.К. Баранская<sup>1</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>3</sup>, О.П. Алексеева<sup>4</sup>, С.А. Алексеенко<sup>5</sup>,  
Н.Н. Дехнич<sup>6</sup>, Р.С. Козлов<sup>7</sup>, И.Л. Кляритская<sup>8</sup>, Н.В. Корочанская<sup>9</sup>,  
С.А. Курилович<sup>10,11</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>11</sup>, В.И. Симаненков<sup>12</sup>, А.В. Ткачев<sup>13</sup>,  
И.Б. Хлынов<sup>14</sup>, В.В. Цуканов<sup>15</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кафедра факультетской терапии, г. Смоленск, Российская Федерация

<sup>7</sup>Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск, Российская Федерация

<sup>8</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

<sup>10</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>11</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>14</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>15</sup>ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, 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, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Lapina Tatyana L.** — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 12.12.2017 / Received: 12.12.2017

## Diagnosics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Ye.K. Baranskaya<sup>1</sup>, R.A. Abdulkhakov<sup>3</sup>, O.P. Alekseyeva<sup>4</sup>, S.A. Alekseyenko<sup>5</sup>, N. N. Dekhnich<sup>6</sup>, R. S. Kozlov<sup>7</sup>, I.L. Klyaritskaya<sup>8</sup>, N. V. Korochanskaya<sup>9</sup>, S.A. Kurilovich<sup>10</sup>, M.F. Osipenko<sup>11</sup>, V.I. Simanenkova<sup>12</sup>, A.V. Tkachev<sup>13</sup>, I.B. Khlynov<sup>14</sup>, V.V. Tsukanov<sup>15</sup>

<sup>1</sup> 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, the Russian Federation

<sup>2</sup> 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

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

<sup>4</sup> State government-financed healthcare institution «Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital» of Nizhny Novgorod region Ministry of Healthcare, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. Federal state educational government-financed institution of higher education «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>8</sup> Georgiyevsky Medical Academy, Federal state government-financed educational institution of higher education «Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, the Russian Federation

<sup>9</sup> Federal state educational government-financed institution of higher education «Kuban state medical university», State government-financed healthcare institution «Regional hospital No.2», Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, the Russian Federation

<sup>10</sup> Research institute of internal diseases and preventive medicine – branch of Federal state government-financed scientific institution «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>11</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>12</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>13</sup> State educational government-financed educational institution of higher education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation

<sup>14</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>15</sup> Federal research center Krasnoyarsk scientific center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific research institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, the Russian Federation

**Цель публикации.** Ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком проведения диагностики и эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

**Основные положения.** Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе у «бессимптомных» лиц, можно рассматривать как показание к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в качестве этиотропного лечения и оппортунистического скрининга для профилактики рака желудка. Показаниями к обязательному проведению антигеликобактерной терапии служат язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома желудка, ранний рак желудка с эндоскопической резекцией. В качестве методов первичной диагностики инфекции *H. pylori* используют дыхательный тест с мочевиной, меченной <sup>13</sup>C, определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом, быстрый уреазный тест и серологический метод. После проведения антигеликобактерной терапии серологический метод не применяется. Согласно результатам большинства региональных исследований, показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не выше

**Aim of publication.** To present indications for anti-helicobacter therapy, methods and sequence of diagnostics and eradication treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection to general practitioners.

**Key points.** Chronic gastritis caused by *H. pylori* infection, including that in «asymptomatic» patients can be considered to be an indication for *H. pylori* eradication therapy both as etiological treatment and opportunistic screening diagnostics for gastric cancer prevention. Indications for obligatory antihelicobacter therapy include stomach and a duodenum peptic ulcer (PU), stomach MALT-lymphoma, early gastric cancer with endoscopic resection. Breath test with <sup>13</sup>C-labeled urea, laboratory test for assessment of anti-*H. pylori* antibodies in feces, rapid urease test and serological method can be recommended for primary diagnostics of infection. Serological test is not applicable after anti-helicobacter therapy.

According to the bulk of regional studies clarithromycin resistance level of *H. pylori* strains in Russia does not exceed 15%. Obtained data indicate the absence of high metronidazole-resistance of *H. pylori* as well as double resistance to clarithromycin and metronidazole. Standard triple therapy including proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin is recommended

15%. Получены данные об отсутствии высокой устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и о низком уровне двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Стандартную тройную терапию следует проводить, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. В качестве альтернативного варианта эрадикационной терапии первой линии может быть использована 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. Терапию третьей линии подбирают индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения. Среди методов оптимизации, позволяющих повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, следует отметить увеличение продолжительности лечения до 14 дней, выбор более современного ИПП или увеличение дозы ИПП, добавление висмута трикалия дицитрата или пробиотика.

**Заключение.** В каждом случае обнаружения *H. pylori* целесообразно решить вопрос о проведении эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка. Методы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* могут быть применены для повышения эффективности не только стандартной тройной терапии, но и других режимов антигеликобактерного лечения, а комбинирование этих методов позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

as first-line treatment for *H. pylori* eradication. Standard triple therapy should be carried out, applying various means that increase its efficacy. Alternatively to standard triple therapy, first-line eradication treatment may include four-component bismuth tripotassium dicitrate-based therapy or non-bismuth quadrotherapy which includes PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole.

Quadrotherapy with bismuth tripotassium dicitrate can also be applied as a basic mode of the second line treatment at inefficiency of standard triple therapy. Alternative mode of second line eradication treatment includes PPI, levofloxacin and amoxicillin. Levofloxacin-based triple therapy prescription in the presence of strict indications should be limited to gastroenterologists. The third-line eradication treatment is adjusted individually according to the history of previous treatment modes. Eradication efficacy may be increased by prolongation of treatment up to 14 days, application of modern PPIs or increase of PPI dose, addition of bismuth tripotassium dicitrate or probiotic.

**Conclusion.** In each case of *H. pylori* detection it is reasonable to consider eradication therapy that is especially actual as *H. pylori* infection eradication is recognized as effective method of stomach cancer prevention. *H. pylori* eradication optimization methods can be applied both to standard and alternative modes while combination of these approaches allows to achieve the best result in a given patient.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, *H. pylori* eradication therapy.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):55-70

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

**For citation:** Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnic N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenko V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):55-70

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

## Введение

Необходимость обновления «Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» [1] обусловлена тем, что в последние годы были выполнены новые отечественные и зарубежные клинические исследования по ведению больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, а также разработаны ключевые международные документы, такие как Киотский консенсус [2] и консенсус Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты [European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG)] [3]. 19 мая 2017 г. под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета РГА, на котором были рассмотрены вопросы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в рамках подготовки настоящей редакции Рекомендаций [4], ее положения были представлены для дискуссии в рамках 23-й Объединенной Российской гастроэнтерологической недели (9–11 октября 2017, г. Москва).

Согласно данным из различных регионов нашей страны, инфекцию *H. pylori* обнаруживают у 65–92% взрослых [4], в связи с чем вопросы ее диагностики и лечения крайне актуальны для практики врачей различных специальностей. Высокая частота формирования хронического геликобактерного гастрита обуславливает высокую частоту развития других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В нашей стране ежегодно регистрируют более 37 тыс. новых случаев рака желудка, который занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности при онкологических заболеваниях.

**Цель** рекомендаций — ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком проведения диагностики и эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

### Показания к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Современная классификация хронического гастрита основана на этиологическом подходе. Бактерия *H. pylori*, колонизирующая слизистую оболочку желудка, — наиболее частая причина ее воспалительных изменений, она признана этиологическим фактором гастрита, а сам гастрит — инфекционным заболеванием [2]. Хронический геликобактерный гастрит служит фоном для развития болезней, ассоциированных с *H. pylori*, в том числе рака желудка [3, 5]. С точки зрения современной гастроэнтерологии, наиболее

эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при хроническом гастрите, в том числе у «бессимптомных» лиц [6, 7]. Степень снижения риска развития рака желудка после успешной антигеликобактерной терапии зависит от наличия, выраженности и площади атрофии (необратимой утраты желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием) на момент эрадикации *H. pylori*. Максимальный профилактический эффект эрадикации *H. pylori* достигается при отсутствии атрофических изменений слизистой оболочки желудка, т.е. на стадии поверхностного гастрита [2, 3, 5–8].

**Хронический гастрит**, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе у больных с ее бессимптомным течением, можно рассматривать как показание к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (**УДД 1, УУР В**).

Любой индивидум может обратиться к врачу для диагностики *H. pylori* и проведения лечения инфекции при положительном результате. Врач может посоветовать провести диагностику и лечение инфекции *H. pylori* в профилактических целях, оценив наличие или отсутствие противопоказаний к антибиотикотерапии и дополнительных факторов риска развития рака желудка (например, злостное курение, отягощенный семейный анамнез, наличие предраковых изменений в желудке, таких как атрофия и кишечная метаплазия) [2, 8]. Таким образом будет проведено этиотропное лечение при хроническом гастрите и осуществлен оппортунистический скрининг гастрита как предракового заболевания. Повышенный риск развития аденокарциномы желудка в отдельных профессиональных популяциях и регионах нашей страны может служить основанием для осуществления организованного скрининга инфекции *H. pylori*.

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4–8 нед для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка (**УДД 5, УУР D**) [8, 9].

Эрадикационную терапию *H. pylori* желательнее всего проводить больным хроническим геликобактерным гастритом в случае назначения им **ингибиторов протонной помпы (ИПП)** на длительный срок (**УДД 3, УУР С**) [3]. В зависимости от модели колонизации слизистой оболочки желудка бактерией выделяют гастрит с поражением антрального отдела и пангастрит с преимущественным поражением тела желудка. Модель колонизации зависит от кислотности в желудке: при ее нормальных или повышенных значениях, как правило, развивается антральный гастрит. В случае снижения кислотности, в том числе при проведении антисекреторной терапии ИПП, про-

исходит колонизация бактерией тела желудка параллельно с усилением воспаления и ускорением процесса атрофии слизистой оболочки в этом отделе. Эрадикация *H. pylori* способствует излечению хронического гастрита и ликвидации его морфологических проявлений независимо от продолжения антисекреторной терапии [10–12].

Показанием к **обязательному** проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* служит **язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки** в стадии обострения и ремиссии (**УДД 1, УУР А**) [1, 13, 14]. При осложненных формах ЯБ, в первую очередь при кровотечении, эрадикационная терапия должна быть проведена обязательно и начата при переводе больного на пероральный прием лекарственных средств (**УДД 1, УУР А**) [1, 13].

Благодаря успешному проведению эрадикации стало реальным обсуждение вопроса о принципиальной излечимости ЯБ на основании данных с высокой степенью доказательности. Число больных, которых необходимо пролечить (number needed to treat) посредством проведения эрадикации *H. pylori* для предотвращения одного случая рецидива язвы двенадцатиперстной кишки, составило 2, для предотвращения рецидива язвы желудка — 3 [15]. Эрадикационная терапия также более эффективна для заживления язв любой локализации даже по сравнению с монотерапией антисекреторными средствами [15]. При осложненной ЯБ эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* **необходима для успешной профилактики повторных осложнений**: так, число больных, которых необходимо пролечить посредством проведения эрадикации *H. pylori* для предотвращения одного случая повторного язвенного кровотечения, составило 5 [16].

Показанием к **обязательному** проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* служит **MALT-лимфома желудка (УДД 1, УУР В)** [3, 14, 17]. Антигеликобактерная терапия признана эффективным инициальным методом лечения локализованной MALT-лимфомы желудка у *H. pylori*-позитивных больных, которое может привести к регрессии опухоли и долговременному контролю над ней у большинства из них [17]. Оценка эффективности антигеликобактерной терапии и при необходимости назначение повторного курса лечения входят в алгоритм ведения больных с MALT-лимфомой желудка. Направление больного в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего наблюдения является обязательным.

**Обязательно** проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* больным, которым планируют выполнить **эндоскопическую резекцию на стадии раннего рака желудка** или она уже проведена (**УДД 1, УУР А**) [1, 14]. Эффективная антигеликобактерная терапия

у данной категории пациентов служит надежной мерой профилактики метакронного рака желудка [18–20].

**Гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)**, служит основанием для **обязательного** проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (**УДД 1–2, УУР В**). Инфекция *H. pylori* признана независимым фактором риска образования язв при приеме НПВС. Эрадикацию *H. pylori* обязательно назначают больным, при лечении которых планируют длительное применение НПВС и аспирина, а также пациентам с длительным анамнезом ЯБ, особенно при развитии ее осложнений [3, 21]. Антигеликобактерное лечение снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при лечении НПВС и аспирином, в том числе при приеме последнего в низких дозах [22]. Однако проведение только эрадикации *H. pylori* полностью не исключает риск образования гастродуоденальных язв и их осложнений, в первую очередь кровотечений, у больных, уже принимающих НПВС [14, 23].

**Функциональная диспепсия (ФД)** является показанием к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (**УДД 1, УУР В**) [2, 24, 25]. При лечении больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии она служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с ФД больных с диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*, т.е. обусловленной именно этой инфекцией [2, 24]. Мета-анализ 17 исследований, включавший 3566 человек, показал исчезновение симптомов диспепсии после проведения антигеликобактерной терапии, при этом снижение относительного риска составило 10% (95% *доверительный интервал* — ДИ — 6–14%), а число больных, которых необходимо пролечить, — 14 (95% ДИ 10–25) [26].

Специального обсуждения требует вопрос о целесообразности проведения эрадикации *H. pylori* при **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)**. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* не входит в программу ведения пациентов с ГЭРБ и не отвечает целям лечения этого заболевания (например, целям купирования изжоги, заживления эрозий пищевода, профилактики рецидива ГЭРБ) [27]. Несмотря на то что в эпидемиологических исследованиях не установлена связь между выявлением *H. pylori* и развитием ГЭРБ, а также adenocarcinomas пищевода, инфекцию *H. pylori* в этом случае не следует расценивать как защитный фактор [28–30]. В том случае, если проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* необходимо по другим показаниям (ЯБ, хронический геликобактерный гастрит), такая терапия может быть проведена при ГЭРБ, поскольку она

не провоцирует ухудшение ее течения и не оказывает влияния на эффективность лечения [31–33].

Назначение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* признано **целесообразным при аутоиммунной тромбоцитопении (УДД 1, УУР В)** [1, 3, 14] и **железодефицитной анемии (УДД 1, УУР В)** [1, 3, 14]. Систематический обзор, включавший 25 исследований (1555 взрослых пациентов), продемонстрировал тенденцию к увеличению количества тромбоцитов после уничтожения *H. pylori* [34]. У *H. pylori*-позитивных лиц железодефицитная анемия развивается достоверно чаще, чем у неинфицированных. Согласно результатам мета-анализа 7 исследований, после проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в сочетании с приемом препаратов железа отмечен более высокий уровень ферритина (но не гемоглобина) по сравнению с таковым при назначении только препаратов железа [35].

## Диагностика инфекции *H. pylori*

### Первичная диагностика

Референсными методами диагностики инфекции *H. pylori* служат дыхательный тест с мочевиной, меченной  $^{13}\text{C}$ , и определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом (**УДД 2, УУР В**) [1, 3, 36].

В качестве метода первичной диагностики у лиц, у которых имеются показания к проведению эзофагогастродуоденоскопии, может быть использован быстрый уреазный тест с получением биоптата из антрального отдела и тела желудка (**УДД 4, УУР С**) [3, 13, 37, 38].

Необходимо учитывать, что при лечении с применением ИПП могут быть получены ложноотрицательные результаты диагностических тестов [39], поэтому рекомендуется отменить ИПП не менее чем за 2 нед до проведения диагностических мероприятий [40]. Антибиотики и препараты висмута следует отменить не менее чем за 4 нед до выполнения диагностических тестов.

Серологические методы определения антител к *H. pylori* могут быть назначены в качестве первичной диагностики инфекции, в том числе в случае снижения степени колонизации бактерией слизистой оболочки желудка, например после недавнего приема антисекреторных или антибактериальных лекарственных средств, при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите (**УДД 3, УУР С**) [3, 41].

### Оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Оценку необходимо осуществлять с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной  $^{13}\text{C}$ , или определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом не ранее чем через 4 нед

после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения сопутствующих заболеваний любыми антибиотиками, препаратом висмута или антисекреторными средствами (**УДД 2, УУР В**) [1, 3, 42–44]. Серологические методы определения антител к *H. pylori* в этой ситуации не применяют (**УДД 2, УУР В**).

В отсутствие возможности использовать референсные методы диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка — бактериологического, морфологического, быстрого уреазного теста) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела (**УДД 5, УУР D**).

## Лечение больных с инфекцией *H. pylori*

Антибиотикорезистентность считают основной причиной неэффективности эрадикации *H. pylori* [45, 46]. Для выбора режимов антигеликобактерной терапии в консенсусе Маастрихт V EHMSG на основании данных локальных эпидемиологических исследований по определению чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам *in vitro* эмпирически установлено пороговое значение резистентности к кларитромицину 15% [3]. Клиническое значение имеет резистентность *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. Можно прогнозировать индивидуальный результат применения любого режима терапии в случае известной эффективности его 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].

На заседании Экспертного совета РГА 19 мая 2017 г. академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул, что полученные *in vitro* показатели антибиотикорезистентности следует крайне осторожно интерпретировать при оценке эффекта многокомпонентной антигеликобактерной терапии, в том числе включающей ИПП, существенно изменяющей рН желудка и жизнедеятельность бактерии [4]. Влияние рН желудка на чувствительность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам не изучено [4]. Особенности назначаемой схемы эрадикационной терапии, такие как выбор лекарственных препаратов, в частности антисекреторных, дозы и частоты приема в течение дня, в том числе в зависимости от приема пищи, конкретной лекарственной формы, продолжительности лечения, обуславливают успех терапии [4, 47–49]. Недоступность данных по антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе

не является основанием для отказа от проведения антигеликобактерной терапии, так как выбор лечебной тактики основан на эмпирической оптимизации любого режима.

Суммируя результаты российских исследований, можно сделать заключение, что средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, выявленных в различных регионах России за последние 10 лет, к кларитромицину составил 8,3%, к 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 — в среднем 3,3% [4, 50–54]. Таким образом, с одной стороны, в Российской Федерации большинство доступных данных по-прежнему свидетельствует о низкой резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%), с другой стороны, уровни антибиотикорезистентности неизвестны в большинстве регионов.

### Терапия первой линии

Терапией первой линии для эрадикации *H. pylori* служит **стандартная тройная терапия**, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) (**УДД 1, УУР 1**). **Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность** (см. далее).

Как альтернативный вариант **эрадикационной терапии первой линии** может быть назначена **классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата** (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) (**УДД 1, УУР А**). Другой альтернативный вариант **эрадикационной терапии первой линии** — **квадротерапия без препарата висмута**, которая включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) (**УДД 2, УУР В**).

Классическая квадротерапия с препаратом висмута продолжает демонстрировать высокую эффективность в современных условиях, в том числе при доказанной резистентности *H. pylori* к метронидазолу [3, 55–57]. 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 «concomitant»), включающая ИПП и сочетание амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, в последние годы в международных и национальных рекомен-

дациях уверенно занимает место терапии первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [3, 58]. По сути сочетанная терапия является стандартной тройной схемой, усиленной метронидазолом.

### Меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» редакции 2012 г. перечислены меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии [1]. За последние годы в литературе сформировалось четкое представление о путях оптимизации антигеликобактерного лечения [49, 56–60]. Очевидно, что эти меры должны быть универсальными и могут быть применены в любой линии терапии, а комбинирование этих мер позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

### Продолжительность лечения

Продолжительность всех схем лечения *H. pylori* должна составлять 14 дней, минимальная продолжительность 10 дней может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность. Увеличение продолжительности лечения имеет универсальный характер, так как положительный эффект наблюдается при использовании всех изученных режимов антигеликобактерного лечения, в том числе при стандартной тройной терапии (**УДД 1, УУР 1**) [3, 49, 56–60].

Кохрейновский мета-анализ 45 *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) в параллельных группах однозначно показывает повышение частоты случаев эрадикации *H. pylori* в результате проведения тройной терапии при увеличении ее продолжительности с 7 до 14 дней (72,9% против 81,9%), при этом *относительный риск* (RR) персистенции *H. pylori* составляет 0,66 (95%ДИ 0,60–0,74), NNT — 11 (95%ДИ 9–14). Выраженный эффект наблюдали при сочетании ИПП с кларитромицином и амоксициллином (34 исследования, RR0,65, 95%ДИ 0,57–0,75; NNT 12, 95%ДИ 9–16), а также ИПП с левофлоксацином и амоксициллином (2 исследования, RR0,37, 95%ДИ 0,16–0,83; NNT 3, 95%ДИ 2–10). Значимое повышение эффективности эрадикации *H. pylori* отмечено при увеличении продолжительности тройной терапии с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7% против 79,9%; RR0,80, 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%; RR0,72, 95%ДИ 0,58–0,90; NNT 17, 95%ДИ 11–46), особенно для сочетания ИПП с кларитромицином и амоксициллином при уве-

личении продолжительности с 7 до 10 дней (17 исследований, RR0,80, 95%ДИ 0,70–0,91) и с 10 до 14 дней (10 исследований, RR0,69, 95%ДИ 0,52–0,91) [61].

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 чем в 40% случаев квадротерапия продолжительностью 7 дней была неэффективной [62], в то время как при проведении ее в течение 10 дней, а особенно 2 нед всегда удавалось достичь заданного уровня эрадикации *H. pylori* даже при высокой резистентности к метронидазолу [63, 64]. Эффективность квадротерапии без препарата висмута также возрастает при увеличении ее продолжительности [3, 60].

### **Выбор ИПП и его дозы как основы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori***

Схемы эрадикационной терапии обязательно включают ИПП. В составе эрадикационной терапии их применяют в следующих дозах: лансопразол 30 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки (**УДД 1, УУР 1**) [1, 3]. Применение ИПП в высокой дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения (**УДД 1, УУР D**) [1, 3, 65, 66].

При проведении эрадикационной терапии предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу (**УДД 1, УУР 1**) [3, 67].

Рабепразол — современный стандарт терапии кислотозависимых заболеваний, включая эрадикационную терапию инфекции *H. pylori*. Согласно данным мета-анализов, благодаря выраженному кислотоподавляющему эффекту рабепразол в составе эрадикационной терапии обеспечивает лучшие показатели эрадикации *H. pylori* по сравнению с более ранними ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол). Рабепразол отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, давая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он, в отличие от других ИПП, метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [68, 69]. Это служит обоснованием его предпочтительного использования в странах Европейского региона (в том числе в России), в которых высока распространенность фенотипа быстрых метаболизаторов [70–72]. 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* [73–76].

Согласно данным мета-анализов, выраженное антисекреторное действие эзомепразола в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* обеспечивает более высокую эффективность лечения по сравнению с таковой при использовании омепразола, лансопразола и пантопразола [67]. Эзомепразол представляет собой S-энантиомер (левый изомер) омепразола и благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 в печени обладает большей биодоступностью, чем омепразол, следствием чего является более предсказуемый контроль секреции кислоты в желудке, который не зависит от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма у лиц, принимающих ИПП [77].

### **Включение висмута трикалия дицитрата в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori***

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 (**УДД 2, УУР B**) [1, 8], которая основана на бактерицидном эффекте висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, а также цитопротективных свойствах этой соли висмута [78–80]. Антигеликобактерную активность солей висмута впервые описал В. J. Marshall: при электронной микроскопии было показано, что уже через 30–90 мин после приема лекарственного средства внутрь 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, сохраняя pH цитоплазмы в пределах, благоприятных для максимальной метаболической активности микроорганизма, что делает ее уязвимой для антибиотиков [86].

Данные российских исследований по изучению результатов добавления висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* раскрывают потенциал такого подхода и показывают, что эта мера оптимизации эффективна и для тройной, и для последовательной схем лечения [87–90]. Некоторые клинические исследования, в которых был достигнут высокий уровень эрадикации *H. pylori* при использовании висмута трикалия дицитрата, выполнены с оценкой чувствительности микроорганизма в данном регионе, причем эта мера повышает эффективность терапии на 30–40% при наличии антибиотикорезистентности к кларитромицину и левофлоксацину [91–95].



Добавление препарата висмута к тройной терапии инфекции *H. pylori* является общепризнанной практикой в Китае [96], а в последние годы эта мера стала находить поддержку в Европе и США [60, 80]. Такая мера оптимизации усиливает эффект антибиотиков, препятствует развитию антибиотикорезистентности, особенно с учетом того, что резистентность *H. pylori* к висмуту трикалия дицитрату не формируется [60, 80]. Мета-анализ 35 РКИ, включавших 4763 пациента, показал безопасность висмута трикалия дицитрата и хорошую переносимость такого лечения больными [97].

### **Включение пробиотика в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori***

Включение пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности и снижению частоты возникновения нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни (**УДД 1, УУР В**) [3, 8, 102–107].

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. Предполагают, что пробиотические штаммы способствуют блокаде уреазы *H. pylori*, снижению адгезии *H. pylori* к желудочным эпителиоцитам (доказано для *Lactobacillus*) и подвижности *H. pylori* [94, 100].

В большинстве систематических обзоров и мета-анализов сообщается об эффективности применения пробиотиков в сочетании с эрадикационной терапией *H. pylori* в отношении увеличения процента эрадикации [102–107]. Так, в мета-анализе Z. Lv и соавт. [102] по итогам оценки 21 РКИ с числом больных 3814 уровень эрадикации *H. pylori* при использовании пробиотиков составил 80,3% по сравнению с 72,2% при проведении терапии без пробиотиков (RR1,12, 95%ДИ 1,06–1,19). Положительное влияние на эффективность лечения оказывали применение пробиотиков в течение более 2 нед, назначение мультиштаммовых пробиотиков и *Lactobacillus* [102]. При добавлении пробиотиков к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* снижается частота возникновения нежелательных явлений, наблюдающихся при ее проведении [102–107], например, по данным Z. Lv и соавт. [102], RR составил 0,60 (95%ДИ 0,40–0,91).

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, количество

используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют. Очевидна необходимость дальнейшего поиска наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов и оптимальной длительности проводимого лечения, оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии. В консенсусе Маастрихт V EHMSG отмечено, что определенные пробиотики могут оказывать положительное влияние на эрадикацию *H. pylori*, а также снижают частоту возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемые антигеликобактерным лечением. Определенные штаммы должны быть отобраны на основе доказанной клинической эффективности [3].

Эффективность отечественного пробиотического препарата, содержащего наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*), изучена в отечественных исследованиях, в которых отмечены улучшение показателей качества жизни, устранение синдрома избыточного бактериального роста (по данным водородного дыхательного теста), предотвращение развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [108–110].

### **Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori***

Включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности (**УДД 1, УУР В**) [116]. Защитные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его не только для проведения курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки (**УДД 1, УУР В**) [116, 117]. Продолжительность курса постэрадикационной терапии ребамипидом составляет 4–8 нед.

Ребамипид обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта благодаря стимулированию синтеза простагландинов и ингибированию продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Препарат способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышает синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка [111, 112]. Собственный антигеликобактерный эффект ребамипида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при его воздействии доказано [113]. Длительный прием ребамипида (в течение 12 мес) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита со сниже-

нием нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации как в присутствии *H. pylori*, так и после эрадикации инфекции [114, 115].

Потенциальный антигеликобактерный эффект ребамипида подтвержден в ходе клинических исследований, в которых оценивали эффективность препарата в рамках схем эрадикационной терапии. Недавно проведенный мета-анализ 6 РКИ (611 пациентов) продемонстрировал эффективность ребамипида при включении его в состав эрадикационной терапии: 73,3% против 61,4%. *Отношение шансов* (ОШ) успешной эрадикации при сочетанном назначении ребамипида составило 1,74 (95%ДИ 1,19–2,53), а достоверных различий в частоте развития побочных эффектов в обеих группах не выявлено (ОШ 0,69; 95%ДИ 0,376–1,300;  $p=0,329$ ) [116]. Группа исследователей проанализировали эффективность лечения ребамипидом после окончания эрадикационной терапии. В РКИ, включавшем 309 пациентов, которые завершили курс антигеликобактерного лечения, частота рубцевания язвенного дефекта слизистой оболочки желудка в группе больных, продолжавших принимать ребамипид, оказалась выше, чем в группе больных, получавших плацебо (80% против 66,1%) [117]. Таким образом, препарат может быть использован для продолжения лечения и после окончания эрадикационной терапии, поскольку он потенцирует репаративные процессы в слизистой оболочке желудка.

### **Повышение приверженности пациентов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori***

Подробное инструктирование пациентов и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств повышают их приверженность лечению и эффективность эрадикационной терапии.

Приверженность пациентов лечению рассматривают как важнейший фактор эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, причем отсутствие комплаентности может быть причиной неудачи при наличии чувствительных к назначенным антибиотикам штаммов *H. pylori* и развития антибиотикорезистентности [1, 3, 118]. Согласно классическим данным D.Y. Graham и соавт. (1992), эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% предписанных лекарственных средств, соответствовала результатам двухнедельного курса с включением тетрациклина и препарата висмута и составила 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, — лишь 69% [119]. Традиционно считается, что комплаентность определяет ряд факторов: сложность многокомпонентного лечения, его продолжительность и эффективность, возникновение нежелательных явлений, мотива-

ция врача и пациента, полнота информирования больного [118].

Может создаться впечатление, что современная тенденция к переходу от трех к четырем препаратам в составе терапии может оказать негативное влияние на приверженность лечению. Однако результаты ряда оригинальных исследований, обзоров и мета-анализов свидетельствуют о том, 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. [120] при проведении мета-анализа не выявили уменьшения приверженности лечению при назначении четырехкомпонентной терапии по сравнению с таковой при тройной терапии. Современную квадротерапию с висмутом разрабатывали с учетом улучшения комплаентности [121].

Мета-анализ многокомпонентных схем приводит высокие данные по комплаентности: для исследований, в которых сравнивали гибридную схему лечения (чередование двойной терапии и квадротерапии без препарата висмута) с последовательной, комплаентность составила 96 и 98%, для исследований, в которых проводили сравнительную оценку гибридной и сочетанной схем, — 95,8 и 93,2% соответственно [122]. Добавление пробиотика к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* не оказывает отрицательного влияния на приверженность терапии (RR0,98; 95%ДИ 0,68–1,39;  $p=0,889$ ) [105].

Индивидуальная работа с пациентом, создание у него правильной мотивации, предоставление полной информации о лечении и контроль за его соблюдением — лучшие методы повышения приверженности антигеликобактерной терапии. Благодаря таким простым мерам, как объяснение включенным в исследование больным природы их заболевания, особенностей лечения, возможных нежелательных явлений, предоставление листовки с этой информацией и дневника приема лекарственных препаратов, телефонный звонок с напоминанием о необходимости соблюдения режима терапии, удалось увеличить эффективность *H. pylori* до 94,7% (против 73,7%) и комплаентность до 92,1% (против 23,7% в группе больных с рутинным назначением терапии) [123].

### **Терапия второй и третьей линий**

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяют как основную схему *терапии второй линии* при неэффективности стандартной тройной терапии (**УДД 1, УУР 1**) [1, 3]. Другая схема терапии второй линии включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) (**УДД 2, УУР В**) [1, 3]. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим

показаниям. *Терапию третьей линии* подбирают индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения, по возможности основываясь на результатах определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

### Приложение. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-терапевты
- врачи общей практики (семейные врачи)
- гастроэнтерологи
- хирурги
- эндоскописты.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. При изложении рекомендаций использованы следующие **уровни достоверности доказательств**

(табл. 1) и **уровни убедительности рекомендаций** (табл. 2).

В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение относительно тактики ведения конкретного пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за лечение.

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Рекомендации подлежат регулярному (не реже чем каждые 3 года) пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Состав рабочей группы, участвующей в обновлении рекомендаций, определяет Президиум Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Таблица 1

Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины)

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный либо отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай—контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта» у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай—контроль»
4	Исследование «случай—контроль» или исследование с некачественным либо независимым «золотым стандартом»	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай—контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Таблица 2

Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины)

A.	Согласующиеся между собой исследования 1-го уровня
B.	Согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня или экстраполяция на основе исследований 1-го уровня
C.	Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе исследований 2-го или 3-го уровня
D.	Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / 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 гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and expert board. Diagnostics 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 C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J.* et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
4. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеев 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 гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):4-21 [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., Simanenko V.I., Khlynov I.B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association, May 19, 2017). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):4-21].
5. IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8) <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
6. *Ford A.C., Forman D., Hunt R.H., Yuan Y., Moayyedi P.* *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2014;348: g3174.
7. *Seta T., Takahashi Y., Noguchi Y., Shikata S., Sakai T., Sakai K.* et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. PLoS ONE 2017;12(8): e0183321.
8. *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 prevention in the Russian Federation: algorithm for chronic *H.pylori*-associated gastritis management (Proceedings and the resolution of the expert board, December 9, 2013). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24 (2):102-4.].
9. *Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г.* Оценка цитопротек-

тивного 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. Estimation of bismuth tripotassium dicitrate cytoprotective effect on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):21-8].

10. *Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Peña A.S.* et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. Am J Gastroenterol 1995;90:1401-6.
11. *Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis G.F.* et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000;46:615-21.
12. *Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C.* et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut 2004;53:12-20.
13. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):40-54. DOI:10.22416/1382-4376-2016-6-32-39 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Kalinin A.V., Tkachev A.V. Diagnostics and treatment of peptic ulcer disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):40-54. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39].
14. *Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F.* ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017;112(2):212-39.
15. *Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B., Forman D., Moayyedi P.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. Cochrane Database Syst Rev 2016;4: CD003840. doi: 10.1002/14651858.CD003840.pub5.
16. *Gisbert J.P., Khorrani S., Carballo F., Calvet X., Gene E., Dominguez-Muñoz E.* Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(6):617-29.
17. *Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U., Thieblemont C., Raderer M., Ladetto M.* Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148.
18. *Bang C.S., Baik G.H., Shin I.S.* et al. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. J Korean Med Sci 2015;30:749-56.
19. *Jung, da H., Kim J.H., Chung H.S.* et al. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. PLoS One 2015; 10:e0124725.
20. *Yoon S.B., Park J.M., Lim C.H.* et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. Helicobacter 2014;19:243-8.
21. *Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е.,*

- Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р., Skorobogatых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):69-75 [Nasonov Ye.L., Ivashkin V.T., Yakhno N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateev A.Ye., Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Evseyev M.A., Kukushkin M.L., Lila A.M., Rebrov A.P., Novikova D.S., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R., Skorobogatyykh K.V., Lapina T.L., Popkova T.V. Rational Application of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: National clinical guidelines of the Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association and Russian Association for the Study of Pain (the draft) (Proceedings of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):69-75].
22. Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Alimant Pharmacol Ther 2005;21:1411-8.
  23. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):5-17 [Karateyev A.Ye., Moroz Ye.V., Tsurgan A.V. Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required if erosions and ulcers develop at non-steroidal anti-inflammatory drugs intake? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):5-17].
  24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанов В.А., Охлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianov V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):50-61].
  25. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol 2017;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
  26. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD002096.
  27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavyy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75-95].
  28. Hong S.J., Kim S.W. *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease in the Asian Countries. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:985249.
  29. Gatenby P., Soon Y. Barrett's oesophagus: evidence from the current meta-analyses. World J Gastrointest Pathophysiol 2014;5:178-87.
  30. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1413-17, 1417.e1-2.
  31. Moayyedi P., Bardhan C., Young L. et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001;121:1120-6.
  32. Raghunath A.S., Hungin A.P., Woo D. et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:733-44.
  33. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y. et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2010;105:1007-13; quiz 1006, 1014.
  34. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113:1231-40.
  35. Hudak L., Jaraisay A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. Helicobacter 2017 Feb;22(1). doi: 10.1111/hel.12330.
  36. Ивашкин В.Т., Степанов Е.В., Баранская Е.К., Лапин А.В. Лазерный <sup>13</sup>C уреазный дыхательный тест в оценке результатов терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(2):79-83 [Ivashkin V.T., Stepanov Ye.V., Baranskaya Ye.K., Lapshin A.V. Laser <sup>13</sup>C-urease breath test in estimation of *H. pylori*-associated diseases treatment results. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(2):79-83].
  37. el-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M. et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. Am J Gastroenterol 1995;90:1962-4.
  38. Lan H.C., Chen T.S., Li A.F.Y. et al. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. BMC Gastroenterol 2012;12:182.
  39. Gatta L., Vakil N., Ricci C. et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on <sup>13</sup>C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2004;99:823-9.
  40. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. United Eur Gastroenterol J 2015;3:429-31.
  41. Leal Y.A., Flores L.L., Garcia-Cortés L.B. et al. Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. PloS One 2008; 3:e3751.
  42. Vaira D., Vakil N., Menegatti M. et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. Ann Intern Med 2002;136:280-7.
  43. Chey W.D., Metz D.C., Shaw S. et al. Appropriate timing of the <sup>14</sup>C-urea breath test to establish eradication of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2000;95:1171-4.
  44. Neil G.A., Suchower L.J., Ronca P.D. et al. Time of *Helicobacter pylori* eradication assessment following treatment. Helicobacter 1997;2:13-20.
  45. 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.
  46. 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.
47. *Graham D.Y.* Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:145-8.
  48. *Graham D.Y., Fischbach L.* *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-53.
  49. *Ларина Т.Л., Мутигулина Э.Р., Ивашкин В.Т.* Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013;23(5):74-80 [*Larina T.L., Mutigulina E.R., Ivashkin V.T.* Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(5):74-80].
  50. *Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О., Валева 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., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E.* Monitoring of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in the Tatarstan Republic in 2008-2013 *Klin mikirobiol antimikrob khimioter* 2016; (2):146-51].
  51. *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 колопроктол* 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 regional microbiological study. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(2):37-42].
  52. *Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Лукьянова А.В., Нагаева 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 колопроктол* 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.* Antibiotic sensitivity of *H. pylori* strains in Smolensk in 2015-2016. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016;6:24-31].
  53. *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. *Экспер клин фармакол* 2012;(8):18-23 [*Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V., Pchishina 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. *Eksper klin farmakol* 2012; (8):18-23].
  54. *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. *Леч врач* 2015;(4):91-5 [*Simanenkov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B., Svarval A.V., Savilova I.V., Ferman R.S.* antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* according to bacteriological testing. *Lech vrach* 2015; (4):91-5].
  55. *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.
  56. *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.
  57. *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.
  58. *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.
  59. *Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А.* Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее. *Эксперимент клин гастроэнтерол* 2016; 135(11):84-93 [*Safina D.D., Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A.* *Helicobacter pylori* eradication therapy: present and future. *Eksperiment klin gastroenterol* 2016; 135(11):84-93].
  60. *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.
  61. *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.
  62. *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.
  63. *Laine L., Hunt R., El-Zimaity H., Nguyen B., Osato M., Spenard J.* Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, 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.
  64. *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.
  65. *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.
  66. *Vallee 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.
  67. *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.
  68. *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.
  69. *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.
  70. *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 с. [*Morozov S.V.* The effect of CYP2C19 genetic polymorphism on proton pump inhibitors efficacy in erosive gastroesophageal reflux disease. MD degree thesis, Author's abstract. М.; 2005: 23 p.].
  71. *Оганесян Т.С.* Значение полиморфизма генов цитохрома P450C19 и интерлейкина-1β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008:24 с. [*Oganesyan T.S.* The role of cytochrome R4502s19 and interleukin-1β genetic polymorphism in prediction of eradication therapy outcomes in *Helicobacter pylori*-associated stomach and duodenal peptic ulcer disease. MD degree thesis. Author's abstract. М.; 2008:24 p.].

72. Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Изучение полиморфизма гена цитохрома Р-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. *Практ мед* 2012; 58(3):53-5. [Khalikova A.R., Arkhipova A.A., Akhmetov I.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. Cytochrome R-450 CYP2C19 genetic polymorphism in Tatar population living Tatarstan Republic territory. *Prakt med* 2012; 58(3):53-5]
73. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(3):18-26 [Zaborovsky A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in acid-related diseases treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(3):18-26].
74. 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.
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. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraiishi 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.
77. 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.
78. Лануна Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(5):2-7.
79. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дидцитрата 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. Assessment of bismuth tripotassium dicitrate cytoprotective effect on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2006; 16(6):21-8].
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Коровина Т.И. Клинико-инструментальная оценка эффективности последовательной эрадикационной терапии у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2014. 24 с. [Korovina T.I. Clinical and instrumental assessment of efficacy of consecutive eradication treatment mode at *Helicobacter pylori* associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. MD degree thesis. Author's abstract. 2014. 24 p.]
84. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Тер арх* 2014; 8:57-61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Korovina T.I., Lezhneva Yu.A., Mayev I.V. Assessment of pharmacoeconomical scores of *Helicobacter pylori*-associated disease treatment. *Ter arkh* 2014; 8:57-61].
85. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high claritromycin resistance. *Helicobacter* 2015; 20(Suppl 1):92.
86. 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):11-1 [Schanova N.O., Prokhorova L.V. Potential of increase of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenal peptic ulcer disease. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):11-1].
87. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluorquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18:373-7.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Тер арх* 2017; 2:84-90 [Andreyev D.N., Dicheva D.T., Mayev I.V. Potential of *Helicobacter pylori* infection eradication improvement in modern clinical practice. *Ter arkh* 2017; 2:84-90].
95. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(1): 8-14 [Kashukh Ye.A., Ivashkin V.T. Probiotics, metabolism and functional state of cardiovascular system. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(1): 8-14.].
96. Полужктова 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 гастроэнтерол 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. Rationale for administration and efficacy estimation of probiotics at inflammatory bowel

- diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3): 58-68].
97. Walker W.A. Mechanisms of action of probiotics. Clin Infect Dis 2008; 46:87-91.
  98. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., Донец В.Н., Сундукова З.Р., Шумихина И.А. Возможности пробиотической терапии в гастроэнтерологии. Вестн Северо-Западного гос мед ун-та им. И.И. Мечникова 2011;3(4):69-80 [Solovyeva O.I., Simanenkov V.I., Suvorov A.N., Donets V.N., Sundukova Z.R., Shumikhina I.A. Potential of probiotic therapy in gastroenterology. Vestn Severo-Zapadnogo gos med un-ta im. I.I. Mechnikova 2011; 3(4):69-80].
  99. Suvorov A., Simanenkov V., Ermolenko E., Koldjicova V., Tcapieva A., Zakharova N.V., Soloveva O.I. Enterococci as probiotics or autoprobiotics in the treatment of the gastrointestinal diseases. Microb Ecol Health Dis 2012; 23(Suppl 1):108.
  100. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5(4):384-91.
  101. 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.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. 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.
  108. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шентулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и пруклоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол 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. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3): 21-32].
  109. 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. Am J Clin Med Res 2014; 3(2):18-23.
  110. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шентулин 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 of *Clostridium difficile*-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):56-6].
  111. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 4(3):261-70.
  112. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal- protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(Suppl 1):153-15. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x.
  113. 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.
  114. 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.
  115. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., Manabe N., Ito M., Tanaka S., Inoue K., Shiotani A., Akiyama T., Hata J., Haruma K. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. Biomed Res Int 2015; 2015:865146. doi:10.1155/2015/865146.
  116. 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.
  117. 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):690-93. doi:10.1007/s00535-007-2076-2.
  118. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with helicobacter pylori eradication therapy: when and how? Ther Adv Gastroenterol 2009; 2(5):273-9. doi: 10.1177/1756283X09337342.
  119. 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.
  120. 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.
  121. Graham D.Y., Lee S.Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44(3):537-63. doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.003.
  122. 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.
  123. 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.