

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ: ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Статья посвящена современным подходам к эрадикации *H. pylori* – самой распространенной хронической инфекции в мире, являющейся причиной серьезных заболеваний пищеварительной системы. Отмечено, что основой антихеликобактерной терапии являются антибиотики, универсальные рекомендации по применению которых построены на принципах доказательной медицины и представлены в международных соглашениях. Приведена характеристика утвержденных в Беларуси протоколов эрадикации *H. pylori*. Обсуждаются факторы, которые могут обуславливать ее неэффективность. Показана необходимость оптимизации антихеликобактерной терапии. Особое внимание уделено разъяснительной работе врача, обеспечивающей достаточный объем получаемой пациентом информации о заболевании, что способствует повышению комплаентности. Отмечено, что в эру антибиотикорезистентности широко применяемый ранее режим стандартной тройной терапии во многих странах уже утратил свою актуальность, главным образом, в связи с развитием устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Рассмотрены важнейшие аспекты последовательного применения различных протоколов антибиотикотерапии. Изложены сведения об имеющихся в арсенале гастроэнтерологов мерах, оптимизирующих антихеликобактерное лечение. Показано, что повышению эффективности эрадикации *H. pylori* способствует увеличение продолжительности лечения, учет региональной чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам, использование ингибиторов протонной помпы в удвоенной дозе, присоединение к стандартной тройной схеме эрадикации висмута трикалия дицитрата, использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии.

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикация, эффективность, резистентность, оптимизация, комплаентность, антибиотики, кларитромицин, метронидазол, амоксициллин, тетрациклин, левофлоксацин, ингибиторы протонной помпы, висмута трикалия дицитрат, пробиотики.

V. M. Sidzenka

ANTI-HELICOBACTER THERAPY TODAY: WAYS TO IMPROVE EFFECTIVENESS

*The article provides information related to the modern approaches to *H. pylori* eradication – the most common chronic infection in the world, which is the cause of serious diseases of the digestive system. Antibiotics are the framework for anti-*Helicobacter* therapy. Presented in international consensus universal recommendations for their use rely on the principles of evidence-based medicine. The author outlines the regimes of *H. pylori* eradication approved in Belarus. Some factors can cause its ineffectiveness and determine the necessity of optimization of anti-*Helicobacter* therapy. The explanatory work of a doctor, providing a patient a sufficient amount of information about the disease, contributes to compliance. In the era of antibiotic resistance, the previously widely used regime of standard triple therapy lost its relevance in many countries, mainly due to the development of *H. pylori* resistance to clarithromycin. The author considers the most important aspects of sequential application of various protocols of antibiotic therapy. Other measures optimizing the anti-*Helicobacter* treatment include prolongation of treatment, taking into account the regional sensitivity of the microorganism to antibacterial drugs, double-dose of proton-pump inhibitors, addition of bismuth salts to the standard triple regime of eradication and use of probiotics as an adjuvant therapy.*

Key words: *H. pylori*, eradication, effectiveness, resistance, optimization, compliance, antibiotics, clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, tetracycline, levofloxacin, proton pump inhibitors, bismuth tripotassium dicitrate, probiotics.

Прошедший 2017 г. ознаменовался празднованием 30-летия Европейской группы по изучению *H. pylori* – European Helicobacter Study Group (в настоящее время – European Helicobacter and Microbiota Study Group). Основана она была в г. Копенгагене через 5 лет после сенсационного открытия австралийскими учеными Барри Маршаллом и Робинот Уорреном инфекционной природы поражения слизистой желудка, а сейчас зарегистрирована во Франции как некоммерческая организация. European Helicobacter and Microbiota Study Group создана благодаря сотрудничеству ученых-энтузиастов и в настоящее время включает представителей из большинства стран Европейского Союза.

После открытия инфекционной природы язвы желудка и 12-перстной кишки, а также хронического гастрита применявшиеся ранее схемы лечения были изменены. Основой терапии стали антибиотики, благодаря которым возможна эрадикация *H. pylori* и предупреждение рецидивов заболеваний. Внедрение антибиотикотерапии *H. pylori* произвело революцию в клинической практике. Однако требовалось обобщить имевшиеся данные по лечению хеликобактерной инфекции и создать универсальные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины.

В 1996 г. Европейской группой по изучению *H. pylori* в Голландии (г. Маастрихт) была организована и проведена конференция, результатом которой стал консенсус по лечению хеликобактерной инфекции «Current European Concepts on the Management of *H. pylori* infection» (Маастрихтский консенсус, или

Маастрихт I). В дальнейшем, по мере накопления данных, руководство обновлялись и было сформулировано в виде новых положений в консенсусах Маастрихт II (2000 г.), Маастрихт III (2005 г.), Маастрихт IV (пересмотр рекомендаций – 2010 г., полный текст опубликован в 2012 г.) и Маастрихт V (пересмотр рекомендаций – 2015 г., полный текст опубликован в 2017 г.). Тем не менее, и в настоящее время проводятся поиски наиболее эффективного лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Хеликобактерной инфекцией заражены миллионы людей, и в настоящее время она считается самой распространенной хронической инфекцией в мире [18]. В североевропейской и североамериканской популяции инфицировано около трети взрослых, а в Южной и Восточной Европе, Южной Америке, Африке и Азии распространенность *H. pylori* часто превышает 50% [20, 26]. В различных регионах Российской Федерации инфекция обнаруживается у 65–92% взрослого населения [2].

Сведения о распространенности хеликобактерной инфекции в Беларуси ограничены. По данным Е. В. Макаренко с соавт. [9], в 2005 г. в Витебской области был зарегистрирован высокий уровень инфицированности *H. pylori*. Так, у бессимптомных лиц он составил 72,9 %, у молодых беременных женщин – 81,2 %, у студентов – 67,2 %, у призывников – 80,0 %, у переселенцев из загрязненных после аварии на ЧАЭС радиоактивных зон – 83,8 %. Этот показатель существенно выше, чем в странах Западной Европы, и сопоставим с частотой обнаружения хеликобактерной инфекции в России.

Несмотря на то, что большинство пациентов, инфицированных *H. pylori*, остаются асимптомными, у 20 % могут развиваться такие серьезные заболевания, как язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, MALT-лимфома и рак желудка [18]. Беларусь относится к странам с высокой заболеваемостью злокачественными новообразованиями желудка [33]. В 2014 году в нашей стране рак этой локализации занимал третье место по частоте возникновения и второе место среди причин смерти от онкологической патологии [10].

За годы, прошедшие с момента открытия *H. pylori*, исследователями были предложены различные режимы элиминации этого микроорганизма с помощью антибиотиков [26]. В настоящее время практическое значение имеют только методы лечения, включенные в Маастрихтские соглашения. Высокая устойчивость *H. pylori* к действию антибиотиков послужила причиной разработки специальных схем эрадикационной терапии, необходимость применения которых постулировалось еще в первом Маастрихтском консенсусе, а совершенствование происходит до настоящего времени.

Схемы эрадикации *H. pylori*, внесенные в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденный в Беларуси 01.06.2017 г. [3], соответствуют международным рекомендациям и включают:

– Терапию 1 линии.

Стандартную тройную терапию: ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день, амоксициллином 1000 мг 2 раза в день 7 или 10, или 14 дней либо эта же схема с двойной дозой ИПП 2 раза в день 7 дней (при непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда вместо амоксициллина следует использовать метронидазол 500 мг 2 раза в день);

Последовательную терапию: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день 5 или 7 дней, далее ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день, в комбинации с тинидазолом или метронидазолом 500 мг 2 раза в день 5 или 7 дней.

– Терапию 2-й линии.

Квадротерапию на основе препаратов висмута: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с препаратом коллоидного субцитрата висмута 120 мг 4 раза в день, тетрациклином 500 мг 4 раза в день, метронидазолом 500 мг 3 раза в день 7 или 10, или 14 дней.

– Терапию 3-й линии.

Тройную терапию с левофлоксацином: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с ле-

вофлоксацином 500 мг 2 раза в день и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день 10 дней.

В целом, элиминации хеликобактерная инфекция поддается нелегко. Неэффективность проводимой терапии может быть обусловлена несколькими факторами [24, 38]:

- неподходящей схемой эрадикации
- низкой комплаентностью
- большой микробной нагрузкой
- интернализацией *H. pylori* клетками желудочного эпителия
- высокой кислотностью желудочного сока
- полиморфизм генов (IL-1B и CYP2C19)
- способностью *H. pylori* образовывать микробную биопленку (что может приводить к возникновению устойчивости к факторам иммунной защиты хозяина и антибактериальным препаратам)
- резистентностью к применяемым антибактериальным препаратам.

Тем не менее, на некоторые из перечисленных факторов, обуславливающие неэффективность лечения, можно оказать влияние.

Комплаентность. Еще в V веке до н.э. Гиппократ утверждал, что пациенты способны обманывать врача и не выполнять все его назначения, и что за приверженностью лечению необходимо следить. Следование предписанной терапии – один из наиболее важных факторов успешной эрадикации *H. pylori* при сохранении чувствительности к антибиотикам. Исследование, проведенное в 1999 г. M. Lee et al. [28], показало, что 10 % из 125 пациентов, которым была назначена эрадикационная терапия, не смогли получить даже 60% лекарственных препаратов из-за низкой комплаентности. Следствием нежелания четко следовать рекомендациям врача может являться развитие резистентности микроорганизма к антибиотикам, увеличение стоимости лечения заболевания, обусловленного хеликобактерной инфекцией, развитие серьезных осложнений и ухудшение качества жизни. Врач обязан мотивировать пациента, предоставив ему необходимую информацию о патогенезе хеликобактер-ассоциированных заболеваний для понимания возможных осложнений. Разъяснительная работа врача, способствующая четкому выполнению пациентами всех его рекомендаций, должна стать неотъемлемой частью лечения.

Современные схемы эрадикации включают длительный прием нескольких антибиотиков, а также кислотоснижающих средств. Безусловно, комплаентность при таком комплексном подходе может быть снижена. По мнению J. O'Connor et al. [32], на приверженность лечению влияют сложность предложенной схемы эрадикации, длительность терапии, мотивация пациента врачом, достаточный объем полученной информации о заболевании, видимый эф-

фект проводимой терапии и возникающие побочные действия лекарственных препаратов.

ВОЗ выделяет социоэкономические факторы, воздействующие на комплаентность: финансовое положение пациента, низкий культурный уровень, безграмотность и пожилой возраст [39]. Проведенное в 2014 г. в России открытое когортное многоцентровое рандомизированное исследование, в которое было включено 350 пациентов с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями, продемонстрировало большую приверженность назначенной эрадикационной терапии у женщин, а также у лиц с высшим образованием [11].

В нашей стране С. И. Пимановым с соавт. проводилось изучение комплаентности при профилактическом назначении ИПП с целью профилактики НПВС-гастропатии [13]. Исследование показало, что только что только 40,8% из 120 пациентов, которым был рекомендован прием этих кислотоснижающих лекарственных средств, строго следовали назначениям врача.

Вне сомнения, легче добиться высокой комплаентности при более короткой продолжительности лечения и меньшем количестве препаратов с хорошей переносимостью, включенных в схему эрадикации *H. pylori*. Однако время вносит свои коррективы. В эру антибиотикорезистентности широко применяемый ранее режим стандартной тройной терапии во многих странах уже утратил свою актуальность.

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам. Известно, что эрадикационная терапия *H. pylori* часто назначается на эмпирической основе. Тем не менее, согласно Маастрихт V, в большинстве стран мира возрастает резистентность *H. pylori* к антибиотикам [31]. Снижение эффективности стандартной тройной терапии связано, главным образом, с развитием устойчивости к кларитромицину [25]. Так, резистентность к этому препарату в настоящее время достигла 50% в Китае, 40% в Турции, 30% в Италии и Японии и 15% в Швеции и на Тайване [36]. В Германии же этот показатель невысок и составляет менее 10% [35]. В России средняя резистентность *H. pylori* к кларитромицину составляет 8,3% [2].

Данные по резистентности к кларитромицину в Беларуси ограничены. В доступной литературе представлены лишь результаты отдельных исследований. Так, по результатам изучения биоптатов слизистой оболочки желудка 145 пациентов с доказанным инфицированием *H. pylori*, не проходивших ранее кларитромицин-содержащей эрадикационной терапии, из Витебской и Гомельской областей Беларуси, проведенного А. В. Воропаевой с соавт. в 2010 г., частота встречаемости точечных мутаций фрагмента гена микроорганизма, формирующих резистентность к кларитромицину, составила 5,5% [1]. Прове-

денное О. О. Янович с соавт. в 2011 г. обследование 151 больного с хеликобактериозом, обратившихся в диагностические центры г. Минска для эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта, показало, что частота встречаемости генных мутаций *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, составляет 15,2% [17].

В соответствии с Маастрихт V [31], при превышении порогового уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе выше 15% ИПП-кларитромицин содержащая трехкомпонентная схема эрадикации может быть назначена только после оценки чувствительности микроорганизма к этому антибиотику. Важную роль играет и правильно собранный лекарственный анамнез у конкретного пациента, который позволяет оценить вероятность наличия резистентности к препарату, несмотря на низкую резистентность в популяции. При высокой резистентности к кларитромицину в регионе (>15%) выбор оптимальной схемы эрадикации должен базироваться на сведениях об устойчивости к метронидазолу и двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу.

Уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в нашей стране не изучался. Известно, что средний уровень резистентности к метронидазолу 650 штаммов *H. pylori*, полученных в различных регионах России за последние 10 лет, составил 35,8%, а уровень двойной устойчивости к метронидазолу и кларитромицину – 3,3%. [2].

Согласно рекомендациям Маастрихт V [31], при высокой резистентности к кларитромицину в популяции (>15%) с целью эрадикации *H. pylori* следует назначать квадротерапию на основе препаратов висмута (ИПП + коллоидный субцитрат висмута + тетрациклин + метронидазол) или без них (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + нитроимизадол). А в случае высокой двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу квадротерапия на основе препаратов висмута рекомендуется в качестве терапии первой линии. Кроме того, квадротерапия на основе препаратов висмута может быть назначена в качестве терапии первой линии при наличии у пациента аллергии к пенициллинам и высокой популяционной устойчивости к кларитромицину. А в резолюции Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.) даже постулирована возможность добавление висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки к стандартной тройной терапии, что способствует повышению ее эффективности на 15–20% даже в условиях устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину [2, 8]. Китайские, испанские и украинские ученые также придерживаются мнения о том, что аддитивный эффект солей висмута в сочетании с антибиотиками может увеличить эф-

фект стандартной тройной терапии первой линии [16, 23, 26]. Препараты висмута – единственные антихеликобактерные лекарственные средства, к которым не развивается резистентность *H. pylori*, что, по-видимому, связано с многокомпонентным механизмом антимикробной активности, включающим подавление подвижности и адгезивных свойств, нарушение проницаемости и функционирования мембраны, ингибирование синтеза компонентов мембраны, белка и снижение синтеза АТФ [8, 16].

При отсутствии эффекта квадротерапии на основе препаратов висмута может использоваться схема эрадикации с фторхинолоном. В клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденный в Беларуси, тройная терапия с левофлоксацином включена в качестве терапии третьей линии [3]. Популяционная резистентность к левофлоксацину варьирует в различных странах. В Китае она составляет 34,5%, в Италии – 22,1%, в России (г. Санкт-Петербург) – 42,3% [14, 34, 40]. Для уточнения уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину в Беларуси требуется проведение клинических исследований.

Бывают ситуации, при которых, даже несмотря на соблюдение требований международных консенсусов, эрадикации добиться не удается. В случаях резистентности к рекомендуемым антибиотикам *D. Y. Graham* и *L. Fischbach* предлагают использовать «то, что работает на местном уровне» [25].

Использование высоких доз ИПП. ИПП играют важную роль в эрадикации *H. pylori*, поскольку увеличивают *pH* желудка. При значениях *pH* выше 6 бактерии переходят в репликативное состояние, в котором они наиболее чувствительны к амоксициллину и кларитромицину. При этих же значениях *pH* период полураспада указанных антибиотиков максимальный [19].

Метаболизм и последующая фармакологическая эффективность ИПП во многом зависят от активности ферментов цитохромной системы печени P450. Важную роль играет генетический полиморфизм изофермента CYP2C19, участвующего в метаболизме ИПП, имеющий межэтнические различия. Выделяют несколько фенотипов пациентов: быстрые метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы и медленные метаболизаторы [29]. Уровни ИПП в плазме крови и внутрижелудочные *pH* самые низкие в группе быстрых метаболизаторов. Исследование генотипа CYP2C19 помогает в выборе оптимального режима дозирования ИПП [7].

Фенотип быстрых метаболизаторов наиболее распространен в Европе и Северной Америке [31]. По данным *Ю. Х. Мараховского* (2013 г.), результаты исследования, проведенного в Беларуси гастроэнтерологами совместно с хирургами, показали, что 85%

пациентов, госпитализированных с прободными язвами и язвенными кровотечениями, имели быстрый метаболизм [5].

Мета-анализ, проведенный *A. Villoria et al.* [37], свидетельствует о том, что стандартная тройная эрадикационная терапия более эффективна при увеличении дозы ИПП по сравнению с их стандартной дозой (82% vs 74%).

Согласно Маастрихт V, использование ИПП в высокой дозе дважды в день повышает эффективность тройной терапии. В клинических протоколах «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденных в Беларуси, учтена возможность применения ИПП в стандартной и двойной дозе [3].

Увеличение сроков эрадикационной терапии. Постулат Маастрихт V о необходимости увеличения продолжительности эрадикационной терапии до 14 дней, если на региональном уровне терапия продолжительностью 10 дней не показала свою эффективность, основан на результатах многочисленных исследований [31]. Мета-анализ, проведенный *L. Fischbach et al.* показал, что эффективность висмутосодержащей квадротерапии в течение 10–14 дней была более высокой, чем при ее продолжительности в течение 1–3 дней, 4 дней или 7 дней [22]. Увеличение продолжительности этой схемы эрадикации способствует преодолению резистентности к метронидазолу [31]. Ряд исследователей, среди которых *S. Karatapanis et al.* и *K. T. Filipce et al.*, подтвердили более высокую эффективность тройной эрадикационной терапии при увеличении ее продолжительности [21, 27].

В 2005 г. *С. И. Пиманов* и *Е. И. Макаренко* показали, что применение удвоенной дозы омепразола при использовании однонедельного протокола позволяет достичь частоту эрадикации у отечественных пациентов, сравнимую с таковой при двухнедельном лечении *H. pylori* [12]. Однако этих результатов недостаточно для формулирования выводов о региональной эффективности схем эрадикационной терапии различной продолжительности.

Добавление пробиотиков в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации. Механизм влияния пробиотиков на эрадикацию досконально не изучен. Возможно, повышение эффективности антихеликобактерной терапии при их применении связано с сохранением нормальной микрофлоры кишечника, ингибированием *H. pylori* вследствие выработки антимикробных продуктов или конкуренции с этой бактерией за колонизацию и выживание, поддержанием барьерной функции эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, предотвращением колонизации патогенными микроорганизмами, участием в модулировании местного и системного иммунного ответа [2, 26, 31]. Существ-

вует также мнение о том, что положительное влияние на эрадикацию обусловлено не антихеликобактерным действием, а уменьшением побочных эффектов антибиотиков (диареи, тошноты, рвоты, метеоризма и боли в животе), назначаемых в рамках антихеликобактерной терапии [26, 31]. Проведенные мета-анализы с раздельным изучением подгрупп показали, что частоту эрадикации увеличивали только штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *S. boulardii* [30]. Известно, что положительный эффект пробиотиков наблюдается в случае назначения их в достаточной дозе [26].

Результаты использования пробиотика, содержащего живые лиофилизированные бактерии *Lactobacillus bulgaricus* DDS-14, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 и *Bifidobacterium bifidum*, на фоне антихеликобактерной терапии представлены в совместной публикации Л. Б. Лазебника (Россия) и М. Н. Рустамова (Беларусь) [6]. После проведенного лечения у 50 пациентов с *H. pylori*-позитивной дуоденальной язвой улучшился кишечный микробиоценоз, эрадикация составила 68%.

Возможности использования иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида, полученного из *Lactobacillus*, для усиления эффекта антибактериальных лекарственных средств при проведении эрадикационной терапии у белорусских пациентов изучались М. Р. Коноревым с соавт. [4]. Исследование показало, что применение этого препарата при проведении семидневной стандартной трёхкомпонентной антихеликобактерной терапии приводило к отсутствию рецидива инфекции по сравнению с семидневными и четырнадцатидневными протоколами без адьювантной терапии и достоверно низкой частоте реинфекции *H. pylori* в течение 2–5 лет после лечения по сравнению с семидневным протоколом без иммуномодулятора. О положительном влиянии иммуномодуляторов на эрадикацию свидетельствуют и работы российских ученых [15].

В заключение необходимо отметить, что несмотря на увеличивающуюся резистентность *H. pylori* к проводимой эрадикационной терапии, разработаны меры по повышению ее эффективности. На современном этапе, характеризующемся широким распространением этой инфекции в мире, к методам, помогающим гастроэнтерологам оптимизировать антихеликобактерное лечение, относятся повышение комплаентности пациентов, последовательное применение различных протоколов антибиотикотерапии, увеличение их продолжительности, учет региональной чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам, использование ИПП в удвоенной дозе, присоединение к стандартной тройной схеме эрадикации висмута трикалия дицитрата, использование пробиотиков в качестве адьювантной терапии.

Литература

1. Воропаева, А. В. Молекулярно-генетическое тестирование мутаций гена 23S рPHK *Helicobacter pylori*, определяющих резистентность к кларитромицину в Беларуси / А. В. Воропаева [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2010. – Т. 1, № 3. – С. 30–35.
2. Ивашкин, В. Т. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Том 27, № 4. – С. 4–21.
3. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017. // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf – Дата доступа: 29.03.2018.
4. Конорев, М. Р. Частота рецидива и реинфекции *Helicobacter pylori* после проведения схемы эрадикации первой линии с использованием иммуномодулятора на основе пробиотика в качестве адьювантной терапии: результаты пятилетнего проспективного исследования / М. Р. Конорев, Т. М. Андропова, М. Е. Матвеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 4. – С. 85–92.
5. Круглый стол. Профилактика кардиоваскулярной патологии: взаимодействие кардиолога и гастроэнтеролога / под ред. Т. Ясевич // Здравоохранение. – 2013. – № 5. – С. 64–67.
6. Лазебник, Л. Б. Использование пробиотиков при эрадикации *Helicobacter pylori* / Л. Б. Лазебник, М. Н. Рустамов // Классическая и прикладная гастроэнтерология: материалы XII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, Москва 1-2 марта 2012 г.: тез. докл. – Москва, 2012. – С. 18–19.
7. Леонова, М. В. Генетический полиморфизм CYP2C19 – предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы / М. В. Леонова // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 30–39.
8. Маев, И. В. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт-IV, Флоренция 2010) / И. В. Маев [и др.] // Вестник практического врача. – 2012. – № 1. – С. 23–30.
9. Макаренко, Е. В. и др. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в Витебском регионе / Е. В. Макаренко [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. – Том 4, № 4. – С. 12–19.
10. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2014. – 382 с.
11. Осипенко, М. Ф. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии / Осипенко М. Ф., Ливзан М. А., Бикбулатова Е. А. // Терапевтический архив. – 2014. – № 2. – С. 27–31.
12. Пиманов, С. И. Анализ эффективности протоколов эрадикации инфекций *Helicobacter pylori* / С. И.

Пиманов, Е. В. Макаренко // Рецепт. – 2005. – № 1. – С. 19–23.

13. Пиманов, С. И. Антисекреторная терапия: от дискуссий к консенсусам / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // Медицинские новости. – 2014. – № 11. – С. 27–32.

14. Саблин, О. А. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге / О. А. Саблин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 8. – С. 18–23.

15. Столярова, В. В. Изучение действия препаратов с иммуномодулирующим и пробиотическим эффектами при язвенной болезни и хронической травме / В. В. Столярова, Н. В. Лебедева, И. И. Столяров // Актуальные проблемы и достижения в медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Самара, 7–11 апреля 2015 г. / Инновационный центр развития образования и науки; ред. А. Ф. Апухтин [и др.]. – Самара, 2015. – С. 218–220.

16. Фадеенко, Г. Д. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* в условиях растущей антибиотикорезистентности / Г. Д. Фадеенко, К. А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 4. – С. 86–89.

17. Янович, О. О. Оценка резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину методом ПЦР у больных хеликобактериозом / О. О. Янович [и др.] // Здравоохранение. – 2011. – № 12. – С. 9–12.

18. Backert, S. *Helicobacter pylori* research: from bench to bedside / S. Backert, Y. Yamaoka. – Tokyo: Springer, 2016. – 613 p.

19. Erah P. O. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection / P. O. Erah // The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1997. – Vol. 39. – P. 5–12.

20. Eusebi, L. H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / L. H. Eusebi, R. M. Zagari, F. Bazzoli // Helicobacter. – 2014. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 1–5.

21. Filipec, K. T. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens / K. T. Filipec [et al.] // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14. – P. 29–35.

22. Fischbach L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* / L. Fischbach, E. L. Evans // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2007. – Vol. 26. – P. 343–357.

23. Gisbert, J. P. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies / J. P. Gisbert, A. G. McNicholl // Helicobacter. – 2017. – Vol. 22, iss. 4. – e12392.

24. Graham, D. Y. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift / D. Y. Graham, M. P. Dore // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2016. – Vol. 14, iss. 6. – P. 577–585.

25. Graham, D. Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D. Y. Graham, L. Fischbach // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 1143–1153.

26. Hu, Y. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic

resistance / Y. Hu, Y. Zhu, N. H. Lu // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2017. – Vol. 7. – e168.

27. Karatapanis, S. 7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial / S. Karatapanis [et al.] // Acta Gastro-enterologica Belgica. – 2011. – Vol. 74. – P. 407–412.

28. Lee, M. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy / M. Lee [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1999. – Vol. 159, iss. 19. – P. 2312–2316.

29. Lee, S. J. Clinical application of CYP2C19 pharmacogenetics toward more personalized medicine / S. J. Lee // Frontiers in genetics. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–7.

30. Lv, Z. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis / Z. Lv [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2015. – Vol. 9. – P. 707–716.

31. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66, iss. 1. – P. 6–30.

32. O'Connor, J. P. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? / J. P. O'Connor, I. Taneike, C. O'Morain // Therapeutic Advances in Gastroenterology – 2009. – Vol. 2, iss. 5. – P. 273–279.

33. Prochorov, A. Gastric cancer in young patients under the age of 30 years / A. Prochorov [et al.] // Journal of Cancer Science and Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 1, iss. 2. – e203.

34. Saracino, I. M. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy / I. M. Saracino [et al.] // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2012. – Vol. 21. – P. 363–365.

35. Selgrad, M. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies / M. Selgrad [et al.] // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 25. – P. 1257–1260.

36. Thung, I. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance / I. Thung [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2016. – Vol. 43, iss. 4. – P. 514–533.

37. Villoria, A. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / A. Villoria [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2008. – Vol. 28, iss. 7. – P. 868–877.

38. Wang, Y. H. When *Helicobacter pylori* invades and replicates in the cells / Y. H. Wang, J. J. Wu, H. Y. Lei // Autophagy. – 2009. – Vol. 5, iss. 4. – P. 540–542.

39. WHO. Adherence to long-term therapies – evidence for action / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2003. – 211 p.

40. Zhang Y. X. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study / Y. X. Zhang [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 21. – P. 2786–2792.

Поступила 04.04.2018 г.