https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14

BY-NC-SA

Ошибки диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*: в преддверии новых согласительных документов

Бордин Д. С.[1, 2, 3]

[1] Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, 86 с. 6

[2] Тверской государственный медицинский университет, Россия, Тверь, 170100, улица Советская, дом 4

[3] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия, Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Для цитирования: Бордин Д. С. Ошибки диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*: в преддверии новых согласительных документов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 5–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

✉ *Для переписки:*
Бордин Дмитрий Станиславович
d.bordin@mknc.ru

Резюме

Высокая распространенность *H. pylori* и обусловленных этой инфекцией заболеваний определяют актуальность обсуждения проблем ее диагностики и лечения накануне появления новых международного и отечественного согласительных документов. Опубликованные за последние годы исследования, в том числе статьи по материалам «Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*» (“Hp-EuReg”) дают богатую почву для анализа ошибок диагностики и лечения этой инфекции, разработки подходов для оптимизации клинической практики.

Ключевые слова: *H. pylori*, ошибки диагностики и лечения, наблюдательные исследования, регистры больных, Hp-EuReg

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14

Errors in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: in anticipation of new conciliation documents

D. S. Bordin

[1] A. S. Loginov Moscow clinical scientific center, 111123, Entuziastov Shosse,86, Moscow, Russia

[2] Tver State Medical University, Tver, 170100, Russia

[3] A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473, Russia

For citation: Bordin D. S. Errors in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: in anticipation of new conciliation documents. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;193(9): 5–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14

✉ *Corresponding author:*
Dmitry S. Bordin
d.bordin@mknc.ru

Dmitry S. Bordin, MD, PhD, Head of the Department of Pancreatic, Biliary and upper digestive tract disorders; professor of the department of outpatient therapy and family medicine; professor of the department of propaedeutic of internal diseases and gastroenterology; *ORCID: 0000–0003–2815–3992*

Summary

The high prevalence of *H. pylori* and diseases caused by this infection determine the relevance of discussing the problems of its diagnosis and treatment on the eve of the emergence of new international and domestic agreements. Studies published in recent years, including articles on the materials of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg), provide a rich background for the analysis of errors in diagnosis and treatment of this infection, and the development of approaches to optimize clinical practice.

Keyworlds: *H. pylori*, errors in diagnosis and treatment, observational studies, patient registers, Hp-EuReg

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Высокая распространенность *H. pylori* и обусловленных этой инфекцией заболеваний определяют актуальность обсуждения проблем ее диагностики и лечения [1]. С момента выхода последнего Маастрихтского консенсуса, наиболее авторитетного документа, посвященного этой теме, прошло 5 лет [2]. Работа над новой его редакцией ведется в настоящее время. На подходе обновленные российские рекомендации, необходимость которых обусловлена новыми данными. Действительно, мы знаем больше и о принципах диагностики, и о снижении эффективности существующих режимов терапии [3]. Отдельной проблемой является правильность выполнения практическими врачами рекомендаций экспертов, что так же активно изучается в наблюдательных следованиях, результаты которых опубликованы в последние годы.

Традиционно Россия считается страной с высокой распространённостью *Helicobacter pylori*. Так, опубликованный в 2017 г. мета-анализ оценивает распространенность этой инфекции в нашей стране на уровне 78,5%. Распространенности *H. pylori* в развитых странах снижается, что обусловлено повышением уровня жизни и улучшением гигиены. При этом в Западной Европе, США и Японии отмечено и значительное уменьшение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью. В большинстве развивающихся стран сохраняется высокая частота инфекции [4].

Крупные эпидемиологические исследования распространенности *H. pylori* в России в последние годы не проводились. Тем не менее ряд работ свидетельствует о снижении частоты выявления данной инфекции. Так, при анализе базы данных, накопленных в 2017 г. при проведении ^{13}C-уреазного дыхательного теста (^{13}C-УДТ) в большинстве Федеральных округов России, у ранее не леченных лиц отмечено 42,5% (35–48,4%) позитивных результатов, а в 2019 г. – 35,3% (32,7–44,2%) [5]. В другой подобной работе, проанализировавшей крупную базу данных ^{13}C-УДТ (с февраля 2019 года по ноябрь 2020 года), при первичной диагностике *H. pylori* результат был позитивен в 39% случаев [6]. При обследовании 315 медицинских работников в Москве и в Казани с использованием ^{13}C-УДТ *H. pylori* был выявлен в 54,9% случаев (у 45,9% мужчин и 57,1% женщин). При этом доля инфицированных нарастала с возрастом: с 41,8% у лиц в возрасте до 25 лет до 76,9% в возрасте старше 60 лет. Частота выявления *H. pylori* в Москве была ниже (49,8%), чем в Казани (67,0%) [7]. По данным Н. В. Бакулиной, средняя распространенность *H. pylori* у врачей составляет 59% [8]. Вместе с тем, при обследовании 833 человек в 2017–2018 годы антитела IgG к *H. pylori* были выявлены в 65,6% у взрослых жителей Рязани (у мужчин – 70,6%, у женщин – 64,4%) [9].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что *H. pylori* передается от человека

к человеку и вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Устранение *H. pylori* приводит к излечению гастрита, что является основой профилактики долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. По этим причинам, *H. pylori*-ассоциированные заболевания, являются инфекционными, независимо от симптомов и стадии. Киотский консенсус (2015 г.) и консенсус «Маастрихт V» (2016) принципиально изменили показания для эрадикации *H. pylori:* терапия должна быть предложена всем инфицированным, если для этого нет каких-либо противопоказаний [2, 10]. Это нашло отражение в отечественных рекомендациях [11, 12,].

После обоснования патогенетической роли *H. pylori* и внедрения эрадикационной терапии революционно изменилось течение язвенной болезни, ранее протекавшей как рецидивирующее заболевание с угрожающими жизни осложнениями [13]. Крупное исследование массовой эрадикации *H. pylori* в Тайване, в ходе которой распространенность *H. pylori* снизилась с 64,2% до 15,0%, привело к уменьшению частоты активной язвенной болезни с 17,3% в 2012 г. до 3,0% в 2018 г. [14]. Подобную динамику мы видим в Москве, где к 2020 г. по сравнению с 1994 г. отмечено снижение заболеваемости язвенной болезнью на 81% (со 167 до 31,9 на 100000 населения) и распространенности этого заболевания на 73% (с 1992 до 545,7 на 100000 населения) [15].

Эрадикация *H. pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка, более 90% случаев которого обусловлено *H. pylori* [16]. Метаанализ K. Sugano отметил значительное снижение риска рака желудка после эрадикации *H. pylori* (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,39–0,55), более выраженное в японской популяции (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,31–0,49) [17]. Прогноз определяется морфологической картиной слизистой оболочки желудка на момент проведения эрадикации. При наличии тяжелого атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии профилактический эффект устранения *H. pylori* на снижение риска развития рака желудка может оказаться ниже. Эрадикация *H. pylori* излечивает хронический активный гастрит, обеспечивает обратное развитие атрофического гастрита, но практически не ведет к регрессу кишечной метаплазии [18]. Тем не менее, такие больные так же нуждаются в излечении *H. pylori*. Исследование 2258 пациентов с периодом наблюдения до 15 лет доказало, что в результате устранения *H. pylori* замедляется прогрессирование кишечной метаплазии и снижается риск развития рака желудка [19]. Более того, эрадикация *H. pylori* примерно в 3 раза снижает риск метахронного рака желудка после успешного эндоскопического удаления ранней опухоли, который развивается у 1–4% больных в год при сохранении *H. pylori* [20]. Дополнительные доказательства эффективности устранения *H. pylori* для профилактики метахронного рака желудка были получены в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. Оно включало 470 больных, которые подверглись эндоскопической резекции раннего рака желудка или аденомы с дисплазией высокой степени. 194 пациента получали эрадикационную терапию, 202 – плацебо. Среднее время наблюдения составило 5,9 лет. Метахронный рак желудка развился у 14 пациентов (7,2%) в группе, получавшей лечения и у 27 пациентов (13,4%) в группе плацебо. Наилучший результат был получен в группе, где была достигнута эрадикация [21].

Ряд практических врачей недостаточно знакомы и не всегда выполняют рекомендации экспертов. Для исследования этих отклонений используются опросы врачей [22] и наблюдательные программы [23]. Крупнейшим в Европе является «Европейский регистр ведения инфекции *H.pylori*» (“Hp-EuReg”), формируемый в рамках проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, которое проводится по инициативе Европейской группы по изучению *H.pylori* и микробиоты (EHMSG) [24]. Регистр включает структурированную информацию о реальной клинической практике диагностики и лечения *H.pylori* в большинстве европейских стран. К июлю 2021 года в регистр внесены данные о 45 тысяч больных, из них более 7 тысяч из России, что дает широкие возможности для анализа текущей ситуации и формирования мер по повышению качества диагностики и лечения, а также оценки эффективности применяемых схем эрадикации. По материалам регистра “Hp-EuReg” в последние годы опубликован ряд работ в ведущих журналах [25, 26, 27]. В одной из работ проанализированы ошибки диагностики и лечения *H.pylori* [28].

Ошибки диагностики H. pylori

При проведении первичной диагностики инфекции и контроля эффективности лечения важно использовать современные методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью [29]. Известно, что прием антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и препаратов висмута создают неблагоприятные условия для *H. pylori*, снижают уреазную активность и чувствительность большинства тестов. Поэтому в течение месяца перед тестированием должен быть исключен прием антибактериальных и висмутсодержащих препаратов, за две недели – ИПП. Отклонение от этих рекомендаций является одной из распространенных ошибок и причин ложноотрицательных результатов. Эти факторы не влияют на результат серологического исследования (определение уровня антител к *H. pylori* класса IgG), но данный метод не может быть использован для контроля эффективности лечения, поскольку не позволяют отличить ранее перенесенную инфекцию от текущей. Использование серологического теста для диагностики *H. pylori* у ранее леченных больных и в качестве контрольного – вторая распространенная ошибка в клинической практике.

На чувствительность гистологического исследования помимо ИПП, антибактериальных препаратов и висмута, могут оказать влияние место забора биоптата, размер и их количество, методы подготовки и окрашивания, а также опыт морфолога. Быстрый уреазный тест (БУТ) широко применяется в клинической практике, однако следует принимать во внимание его ограниченную чувствительность и высокую вероятность ложноотрицательного результата при бактериальной нагрузке менее 10^4 в биопсии [30]. Чувствительность БУТ у взрослых составляет 85%, специфичность 94% [31]. Поэтому положительный результат является довольно надежным критерием наличия инфекции, однако отрицательный не позволяет ее исключить и требуют проведения альтернативных тестов. По этой же причине БУТ не рекомендуется для контроля эрадикации [2]. Недоучет этих особенностей является третьей распространенной ошибкой диагностики. Полимеразная цепная реакция, включая анализ 16S рРНК, является гораздо более чувствительным методом обнаружения *H.pylori* в биопсии желудка по сравнению с другими методами [32].

Точными неинвазивными и наиболее рекомендованными методами для первичной диагностики и контроля эффективности лечения являются $^{13(14)}$С-уреазный дыхательный тест (УДТ), исследование кала на антиген *H. pylori* с моноклональными антителами [29, 30].

Анализ данных Российского сегмента “Hp-EuReg” свидетельствует то, что при первичной диагностике *H. pylori* преобладают инвазивные методы исследования. Использование гистологического метода увеличилось с 20,3% в 2013 г. до 43,9% в 2018 г. БУТ неизменно применяется в трети случаев, а доля серологического метода после 2013 г. снизилась с 47,9% до 25,5%. УДТ назначают в 16,8%, определение антигена *H. pylori* – в 15,7%. Во многом это обусловлено отсутствием ^{13}С-УДТ в реестре услуг, оплачиваемых ОМС [33]. В Москве, по данным “Hp-EuReg”, преобладают БУТ, частота назначения которого снизилась с 50% в 2013 г. до 31% в 2019 г., и серологический метод (41% в 2014 г. и 25,2% в 2019 г.). Отмечен рост использования ^{13}С-УДТ с 13% в 2013 г. до 31% в 2019 г. Значительно реже применялись гистологический метод (7,5%) и исследование антигена *H. pylori* в стуле (3,2%) [34]. В Казани преобладают БУТ (44,2%) и гистологическое/цитологическое исследования (59,6%). Антитела IgG к *H.pylori* в крови оценивались у 6,2% больных, ^{13}С-УДТ – у 9,2%, определение антигена *H.pylori* в стуле – у 2,3% пациентов. В 21,7% случаев для первичной диагностики были использованы 2 метода [35]. Наблюдательное исследование, проведенное в Москве и Санкт-Петербурге, так же продемонстрировало, что для первичной диагностики *H. pylori* чаще применялись инвазивные методы: БУТ в 37,9% случаев, гистологическая оценка – в 19%. Среди неинвазивных тестов превалировали серологический (23,9%) и ^{13}С-УДТ (14,2%) [36].

Отсутствие или ошибки оценки эффективности лечения

Контроль эффективности лечения должен быть проведен не ранее, чем через 30 дней после завершения приема препаратов. При более раннем тестировании повышается вероятность ложноотрицательного результата, поэтому несоблюдение этого временного интервала является ошибкой. Клинические рекомендации отдают предпочтение неинвазивным методам: ^{13}С-уреазному дыхательном тесту и определению антигена *H. pylori* в стуле [2]. Инвазивные требуют забора биопсийного материала, однако проведение ЭГДС через месяц после завершения лечения только с целью оценки эрадикации инфекции может быть оправдана лишь при недоступности и невозможности применения неинвазивных методов. Кроме того, следует учитывать указанные выше ограниченные возможности БУТ для исключения инфекции.

Одной из распространенных ошибок является применение для контроля эффективности лечения серологического метода. Наблюдательное исследование «ПАРАД» (2014 г.) показало, что определение антител к *H. pylori* в качестве метода контроля применялся врачами в 17,8% случаев. Контроль эффективности лечения до истечения 30 дневного периода после терапии был проведен в 62,3% случаев, что является грубой ошибкой. По данным анализа “Hp-EuReg”, в России серологический тест с целью контроля эффективности лечения назначается 2,5–3,6% пациентов [33]. В Москве контроль эффективности эрадикации у всех пациентов, включенных в “Hp-EuReg”, проведен в рекомендованные сроки преимущественно неинвазивными методами: ^{13}С-УДТ (82,7%) и моноклональный тест на антиген *H. pylori* в кале (14,4%). Инвазивные методы применялись значительно реже: БУТ – в 1,2% случаев, гистологическое исследование – в 0,8%. Серологический метод использован в 0,6% наблюдении [34]. В Казани контрольный тест в рекомендованные сроки был проведен у 46% пациентов, антитела определялись в 2% случаев [35]. По данным другого исследования, в Москве серологический тест использовали 1,6% гастроэнтерологов, в Санкт-Петербурге – 0,3% [36].

Особо следует подчеркнуть, что отсутствие контроля эффективности терапии имеет два негативных аспекта. Во-первых, остается не известным, достигнута ли цель антибактериальной терапии (устранение инфекции) у больного. Во-вторых, без информации об эффективности назначаемых схем лечения в данном регионе врач лишается возможности оптимизации режимов терапии.

Использование стандартной тройной терапии в регионах, где она неэффективна и назначение эрадикационной терапии на 7–10 дней

Консенсус «Маастрихт V» рекомендует алгоритм выбора схемы эрадикации на основе данных о распространенности в данной популяции резистентных к макролидам штаммов *H. pylori*. Рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам отмечен во всем мире, что ведет к значительному снижению эффективности лечения [2]. Крупный мета-анализ 2018 г. показал, что первичная резистентность к кларитромицину в Европейском регионе составляет 18%, в Восточном Средиземноморье достигает 33%, в западной части Тихоокеанского региона – 34%, в Северной и Южной Америке и в Юго-Восточной Азии – 10%. Особо отмечено, что резистентность к кларитромицину определяет неэффективность схем лечения, включающих макролиды (ОР 6,97; P < 0,001) [37]. Результатом явилось снижение эффективности стандартной тройной терапии, включающей ИПП, амоксициллин и кларитромицин, что привело к увеличению продолжительности лечения сначала до 10, а затем до 14 дней.

В настоящее время в качестве эмпирического лечения могут быть использованы только схемы, достоверно обеспечивающие эффект не менее 90–95% [38]. В регионах с низкой распространенностью штаммов *H. pylori* резистентных к кларитромицину (менее 15%), согласно консенсусу «Маастрихт V», может быть назначена 14-дневная тройная терапия первой линии [2]. В рекомендациях ACG отмечен важный нюанс: тройная терапия (ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) продолжительностью 14 дней рекомендуется в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину < 15% пациентам, не получавшим ранее макролиды по любому поводу [39]. Очевидно, этот аспект приобрел новое звучание сейчас, в период COVID-19, после периода широкого использования азитромицина.

Проведенные в России исследования резистентности ограничены и противоречивы, поскольку включали небольшое количество изолятов. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* констатируют, что уровни антибиотикорезистентности в большинстве регионов России не известны [11]. В опубликованном в 2020 г. метаанализе 16 исследований (1227 изолятов), проведенных в 2003–2020 г.г., обобщенный показатель резистентности *H.pylori* к кларитромицину в Российской Федерации составил 11,85% (95% ДИ: 7,315–17,302; I^2 = 86,19%). В Москве и Московской он оценен на уровне 10,87% (95% ДИ: 7,280–15,439; I^2 = 50,57%), Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ: 9,525–38,470; I^2 = 84,75%), Смоленске – 5,74% (95% ДИ: 3,511–8,789; I^2 = 0,00%), Казани – 10,0% (95% ДИ: 5,023–17,355; I^2 = 45,22%). При этом авторы отметили несоответствие этих результатов и данных наблюдательных исследований о значительном снижении эффективности тройной терапии с кларитромицином и рекомендовали использовать методы ее оптимизации [40].

Выбор схемы антихеликобактерной терапии должен быть основан на сведениях об эффективности режима лечения в данной популяции. Для повышения эффективности лечения рекомендованы разные методы – добавление препаратов висмута, третьего антибиотика, пробиотиков, ребамипида, удвоения дозы ИПП или использования ИПП, имеющих больший антисекреторный потенциал (эзомепразол или рабепразол) [2, 11, 12].

В этой связи особое значение приобретает мониторинг эффективности схем эрадикации в регионах России. По данным “Hp-EuReg”, наиболее часто назначаемым режимом лечения в России продолжает оставаться тройная терапия (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) – 68,9–62,8%. Преобладают (60,8%) 10-дневные схемы, 14-дневные режимы терапии назначались лишь в 29% случаев. Продолжается использование 7-дневных схем (10,2%). Эффективность 10-дневной тройной терапии составляет 59% ITT (анализ с учетом начавших терапию, intention-to-treat) и 79% PP (у завершивших прием препаратов, per protocol), при ее назначении на 14 дней – 66% ITT и 85% PP, что свидетельствует о недостаточной эффективности даже 2-недельного курса [33]. Подобные данные получены и в Европе, где количество назначений тройной терапии снизилось с более чем 50% в 2013 году до примерно 40% в 2019 году. В Испании использование тройной терапии снизилось с 24% в 2014 году до 0% в 2019 году [28].

Важно отметить, что в настоящее время стандартная тройная терапия продолжительностью 14 дней может использоваться в отдельных областях, где резистентность *H. pylori* к кларитромицину все еще остается низкой, и мониторинг подтверждает эффективность лечения, превышающую 90%. Полученные данные свидетельствуют о неэффективности 7 и 10-дневных режимов эрадикации, их использование является грубой ошибкой, ведущей к росту в популяции резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori*.

Использование ИПП с низким антисекреторным потенциалом в схемах эрадикации H. pylori

Подавление кислотопродукции желудка является ключевым компонентом эрадикации *H. pylori,* поскольку при этом происходит увеличение внутрипросветной концентрации антибиотиков за счет уменьшения их деградации под влиянием кислоты. Накоплены четкие доказательства того, что высокие дозы ИПП могут улучшить показатели эрадикации *H. pylori*. Так, метаанализ A. Villoria показал увеличение эффективности терапии примерно на 6–10% при использовании высоких доз ИПП

по сравнению со стандартными [41]. J. Kirchheiner по результатам суточной pH-метрии показал, что относительная кислотоподавляющая активность пантопразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола по сравнению с омепразолом составляет 0,23; 0,90; 1,60 и 1,82 соответственно [42]. Поэтому в консенсусе «Маастрихте V» было отмечено, что применение высоких доз ИПП два раза в день (например, омепразол 40 мг 2 раза в день) повышает эффективность тройной терапии. Там же постулировано, что эзомепразол и рабепразол могу быть предпочтительны в Европе и Северной Америке, регионах с высокой распространенностью быстрых метаболайзеров [2]. По данным "Hp-EuReg", в Европе 48% пациентов получали более низкие дозы ИПП в составе стандартной тройной терапии. Вместе с тем, этот процент со временем уменьшился, с 67% в 2013 году до 20% в 2019 году. А в Испании использование низкой дозы ИПП снизилось с 47% в 2013 году до 0% в 2019 [28].

По данным Российского сегмента "Hp-EuReg", в схемах эрадикации практически с одинаковой частотой использовались омепразол (25,6%) и пантопразол (24,7%), рабепразол (25,9%) и эзомепразол (21,7%) [33]. Это отражает тенденцию к увеличению доли рабепразола и эзомепразола в сравнении с опубликованными в 2016 г. данными регистра о преобладании омепразола (34,5%) и пантопразола (32,6%), в то время как более эффективные рабепразол (17,7%) и эзомепразол (10%) использовались реже [43]. Вместе с тем, требуются дополнительные усилия для повышения знаний врачей о преимуществах определенных ИПП в схемах лечения хеликобактерной инфекции.

Недооценка преимущества добавления висмута к лечению антибиотиками

В популяции с высокой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в качестве терапии первой линии Консенсус «Маастрихт V» рекомендует квадротерапию (ИПП, тетрациклин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат). Эффективность квадротерапии при 14-дневном курсе лечения превышает 90%. Однако, несмотря на высокую эффективность, данная схема в России используется редко (от 0,5 до 7,8%), в связи с доступностью тетрациклина только в дозе 100 мг (при необходимой суточной дозе 2000 мг в сутки) [33].

К настоящему времени накоплена значительная доказательная база о преимуществах добавления препаратов висмута в схемы эрадикации *H. pylori*. Было показано, что соединения висмута обладают прямой антихеликобактерной активностью и способствуют преодолению резистентности бактерии к кларитромицину и левофлоксацину [44]. Во многом это связано со снижением ее подвижности и уменьшением способность к адгезии к эпителию слизистой оболочки желудка. Нарушение висмутом целостности мембраны *H. pylori* способствуют ее дисфункции. Кроме того, было отмечено, что препараты висмута воздействуют на условно-патогенную флору тонкой кишки, обеспечивая лучшую переносимость антибактериальной терапии, в частности, уменьшение частоты и выраженности диареи [45].

В нескольких исследованиях была оценена эффективность добавления висмута к стандартной тройной терапии с обнадеживающими результатами. Показано, что добавление висмута и увеличение продолжительности лечения до 14 дней может преодолеть устойчивость *H. pylori* к кларитромицину [46]. При анализе результатов лечения 1141 больных, внесенных в "Hp-EuReg" в России, Испании и Украине, которые получали стандартную тройную терапию с кларитромицином, усиленную висмутом, были отмечены высокие показатели эффективности эрадикации (88% ITT, 94% PP), а у пациентов, получавших 14-дневное лечение – 93% (ITT). Нежелательные явления наблюдались у 36% больных (у 76% из них были легкими), которые не потребовали прекращения лечения [25].

По данным "Hp-EuReg", в России наблюдается тенденция к увеличению назначения тройной терапии с добавлением висмута трикалия дицитрата с 28,4% в 2013 г. до 35,8% в 2018 г. [33]. При этом, с учетом недостаточной эффективности даже 14-дневной тройной терапии, полагаем, что добавление к этой схеме препарата висмута является одним из лучших способов повышения эффективности и безопасности лечения, который следует использовать в клинической практике гораздо шире.

Повторное назначение определенных антибиотиков после неудачной эрадикации

Одно из важнейших правил лечения инфекции *H. pylori* – не использовать повторно антибиотики после неудачного лечения. Это связано с тем, что оставшиеся после лечения *H. pylori* развивают резистентность к некоторым антибиотикам. И, если устойчивость к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину встречается крайне редко, даже после неудачного лечения, включавшего эти антибиотики, то резистентность к кларитромицину, хинолонам и метронидазолу приближается практически к 100%. Поскольку эффективность схем терапии, содержащих кларитромицин и левофлоксацин, сильно зависит от устойчивости к этим антибиотикам, повторное их использование в схемах эрадикации не рекомендуется и является ошибкой.

К сожалению, после неудачного лечения *H. pylori* довольно часто наблюдается повторное назначение той же схемы приема антибиотиков. По данным "Hp-EuReg", кларитромицин повторно

использовали после неудачного лечения первой линии, включавшего этот антибиотик, в 15% случаев (от 6% в Словении до 61% в России). При этом, уровень эрадикации был очень низким. Подобным образом, левофлоксацин повторно назначался у 32% пациентов [28].

Игнорирование важности приверженности пациента лечению

Наряду с устойчивостью к антибиотикам приверженность больного к соблюдению рекомендаций врача является наиболее важным фактором успеха эрадикационной терапии. К сожалению, отклонение от рекомендаций врача наблюдается довольно часто. В одном из исследований было показано, что 10% пациентов не смогли принять даже 60% лекарств из схемы эрадикации [47]. В другом исследовании только 88% пациентов приняли более 85% препаратов [48]. В "Hp-EuReg" соблюдение режима лечения (определяемого как прием не менее 90% назначенных препаратов) было очень высоким и достигало 97%, без значительных отличий во всех странах. При этом, именно выполнение рекомендаций было наиболее важным фактором для достижения успешной эрадикации, независимо от выбранной схемы лечения. Средняя эффективность при высоком комплаенсе составила 87%, в то время как при низком – 56% [28]. При оценке факторов, оказавших влияние на эффективность тройной терапии с кларитромицином с добавлением висмута трикалия дицитрата, соблюдение режима лечения оказалось наиболее значимым (OR 13,0) наряду с использованием двойной дозы ИПП (OR 4,7) и продолжительностью лечения 14 дней (OR 2,0) [25].

Заключение

В настоящей статье на основе литературного обзора и анализа данных «Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*» ("Hp-EuReg"), содержащего большую и репрезентативную выборку данных о реальной клинической практике, представлены некоторые из наиболее распространенных ошибок, допущенных Российскими и европейскими гастроэнтерологами при диагностике и эрадикации *H. pylori*. Приходится констатировать, что ведение инфекции *H. pylori* нередко неоптимально и противоречит рекомендациям экспертов. В России сложности диагностики и контроля эрадикации обусловлены как недостаточным уровнем знаний врачей, так и объективными факторами – ограниченным доступом к наиболее надежным методам диагностики, прежде всего к ^{13}C-уреазному дыхательному тесту. Анализ этих отклонений важен при формировании программ непрерывного медицинского образования, с помощью которого они должны и могут быть устранены. Вместе с тем, анализ данных "Hp-EuReg" в динамике позволил выявить и позитивные тенденции за период наблюдения с 2013 г. по настоящее время. Представленные данные следует учитывать при подготовке новых рекомендаций по диагностике и лечению *H. pylori*.

Литература | References

1. Mezmale L., Coelho L. G., Bordin D., Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020 Sep;25 Suppl 1: e12734. doi: 10.1111/hel.12734. PMID: 32918344.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27707777.
3. Lazebnik L. B., Bordin D. S., Dekhnich N. N. The need to strengthen measures for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Russia. Memorandum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):83–96. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–83–96.

   Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Ливзан М. А., Лялюкова Е. А., Лузина Е. В., Белова Г. В., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (3): 83–96. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–83–96.
4. Hooi J. K.Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M.Y., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28456631.
5. Bordin D., Plavnik R., Tivanova E., Skibo I., Embutniex Yu., Maev I. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2020;25(Suppl. 1): e12745:64–65. doi: 10.1111/hel.12745.
6. Abdulova M. S., Igonina N. A., Torshina I. G., et al. Evaluation of the estimated population prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the frequency of achieving eradication after treatment based on the results of the ^{13}C-urease breath test in individuals who applied to the federal network of the INVITRO laboratory (2019–2020, n=42,843). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(2):47–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–47–51.

   Абдулова М. С., Игонина Н. А., Торшина И. Г., Чащихина Е. В., Кондрашева Е. А., Гасилова Н. А., Липилина П. А., Насоненко И. В., Аксенова А. В., Долуденко И. И. Оценка ориентировочной популяционной распространенности инфекции *Helicobacter pylori* и частоты достижения эрадикации после лечения на основе результатов ^{13}C-уреазного дыхательного теста у лиц, обратившихся в федеральную сеть лаборатории ИНВИТРО (2019–2020 гг., n=42 843). Экспериментальная и клиническая гастроэн-

терология. 2021;186(2): 47–51. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–47–51.

7. Bordin D. S., Plavnik R. G., Nevmerzhitskiy V. I., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ^{13}C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–1–40–49.

   Бордин Д. С., Плавник Р. Г., Невмержицкий В. И., Буторова Л. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В. Распространеннос ть *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ^{13}С-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):40–49.doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–1–40–49.

8. Bakulina N. V., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., Ilchishina T. A. Prevalence of helicobacter pylori infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(12):20–24. (In Russ.)

   Бакулина Н. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Иль чишина Т. А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;12 (148): 20–24.

9. Zhestkova T. V., Butov M. A., Lymar Yu. Yu., Papkov S. V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among residents of the Ryazan region. *Russian medical and biological bulletin named after academician I. P. Pavlov*. 2019; 27 (1): 35–40 (In Russ.)

   Жесткова Т. В., Бутов М. А., Лымарь Ю. Ю., Папков С. В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей Рязанского региона. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019;27(1):35–40.

10. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E.M., et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309252. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187502; PMCID: PMC4552923.

11. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;(1):55–70 (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

   Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;(1):55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

12. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganieva D. I., et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and associated with *Helicobacter pylori* diseases (V Moscow agreement). *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;2(138):3–21 (In Russ)

   Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017;02(138):3–21.

13. Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P.V., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Russian *Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.

   Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В., и Соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49–70. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.

14. Chiang T. H., Chang W. J., Chen S. L., Yen A. M., et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021 Feb;70(2):243–250. doi: 10.1136/gutjnl-2020–322200. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32792335; PMCID: PMC7815911.

15. Bocharova M. O., Erashova G. A., Kurakina T. Yu., Podchernina A. M. Morbidity indicators of the population of the city of Moscow for 2016–2020. Moscow. GBU "NIIOZMM DZM" Publ., 2021. 224 p.

    Показатели заболеваемости населения города Москвы за 2016–2020 годы / составители: М. О. Бочарова, Г. А. Ерашова, Т. Ю. Куракина, А. М. Подчернина – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 224 с.

16. International Agency for Research on Cancer *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. (IARC Working Group Reports, No. 8). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014. Available: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php. (Access date: 05/05/2021).

17. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019 May;22(3):435–445. doi: 10.1007/s10120–018–0876–0. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30206731.

18. Voynovan I. N., Embutnieks Yu.V., Mareeva D. V., Kolbasnikov S. V., Bordin D. S. *Helicobacter pylori* as a risk factor for gastric cancer: the evidence and primary prevention strategy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):535–547. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2019–47–052.

    Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В., Мареева Д. В., Колбасников С. В., Бордин Д. С. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики. Альманах клинической медицины 2019; 47(6): 535–547. doi: 10.18786/2072–0505–2019–47–052.

19. Li W. Q., Ma J. L., Zhang L., Brown L. M., et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun 12;106(7): dju116. doi: 10.1093/jnci/dju116. PMID: 24925350; PMCID: PMC4067110.

20. Yoon S. B., Park J. M., Lim C. H., Cho Y. K., Choi M. G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2014 Aug;19(4):243–8. doi: 10.1111/hel.12146. PMID: 25056262.

21. Choi I. J., Kook M. C., Kim Y. I., Cho S. J., Lee J. Y., Kim C. G., Park B., Nam B. H. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar, 22;378(12):1085–1095. doi: 10.1056/NEJMoa1708423. PMID: 29562147.

22. Bordin D. S., Krolevets T. S., Livzan M. A., Osipenko M. F., Tokareva L. I., Chebanenko E. V. Consent of Doctors to

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with *Helicobacter pylori*. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2019;15(36):22–31. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–36–22–31.

Бордин Д. С., Кролевец Т. С., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Токарева Л. И., Чебаненко Е. В. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2019;15(36):22–31. doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–36–22–31 []

23. Lazebnik L. B., Bordin D. S. Diagnostics and treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* in real clinical practice: the results of the observational program "PARAD". *Practical Physician Bulletin*. 2014; (3): 31–41 (In Russ.)

    Лазебник Л. Б., Бордин Д. С. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД». Вестник практического врача 2014;(3):31–41.

24. McNicholl A.G., O'Morain C.A., Megraud F., Gisbert J. P. As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24(5): doi: 10.1111/hel.12630

25. McNicholl A.G., Bordin D. S., Lucendo A., Fadeenko G., et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:89–98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.

26. Nyssen O. P., Bordin D. S., Tepes B., Pérez-Aisa Á., et al; Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021 Jan;70(1):40–54. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321372. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958544.

27. Nyssen O. P., Perez-Aisa A., Tepes B., Castro-Fernandez M., et al; Hp-EuReg Investigators. Adverse Event Profile During the Treatment of *Helicobacter pylori*: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun 1;116(6):1220–1229. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246. PMID: 33840725.

28. Nyssen O. P., Vaira D., Tepes B., Kupcinskas L., et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jan 5; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482. Epub ahead of print. PMID: 33405435.

29. Bordin D. S., Voynovan I. N., Kolbasnikov S. V., Embutnieks Yu. V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Ter Arkh*. 2018 Dec 30;90(12):133–139. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020. PMID: 30701845.

    Бордин Д. С., Войнован И. Н., Колбасников С. В., Эмбутниекс Ю. В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. Терапевтический архив 2018;12;133–139 doi: 10.26442/00403660.2018.12.000020. PMID: 30701845.

30. Godbole G., Mégraud F., Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2020 Sep;25 Suppl 1: e12735. doi: 10.1111/hel.12735. PMID: 32918354.

31. Dolak W., Bilgilier C., Stadlmann A., Leiner J., et al.; Austrian Helicobacter Pylori Study Group. A multicenter prospective study on the diagnostic performance of a new liquid rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut Pathog*. 2017 Dec 22; 9:78. doi: 10.1186/s13099–017–0226–5. PMID: 29299067; PMCID: PMC5740919.

32. Szymczak A., Ferenc S., Majewska J., Miernikiewicz P., Gnus J., Witkiewicz W., Dąbrowska K. Application of 16S rRNA gene sequencing in *Helicobacter pylori* detection. *Peer J*. 2020 May 13;8: e9099. doi: 10.7717/peerj.9099. PMID: 32440373; PMCID: PMC7229771.

33. Bordin D. S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L. G., Ilchishina T. A., Voynovan I. N., et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16–24 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.

    Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г., Ильчишина Т. А., Войнован И. Н. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. Терапевтический архив. 2019;91(2):16–24 doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.

34. Bordin D. S., Voynovan I. N., Embutnieks Yu.V., et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 12–18 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.

    Бордин Д. С., Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 12–18.

35. Abdulkhakov S. R., Bordin D. S., Abdulkhakov R. A., et al. [European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan]. *Ter Arkh*. 2020;92(8):52–59. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000758. PMID: 33346462.

    Абдулхаков С. Р., Бордин Д. С.,Абдулхаков Р.А., Сафина Д. Д., Гиздатуллина А. Р., Гимадиева Л. З., Сафина Г. М., Зиятдинов А. И., Матурина А. М., Nyssen O. P., Magraud F., O'Morain C., Gisbert J. P. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): особенности диагностики и лечения в Казани. Терапевтический архив 2020;92(8):52–59. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000758.

36. Maev I. V., Bordin D. S., Bakulin I. G., Bakulina N. V., et al. Clinical practice of managing patients with *Helicobacter pylori*-associated diseases in Moscow and St. Petersburg. *Farmateka*. 2021;28(2):64–73. doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.64–73.

    Маев И. В., Бордин Д. С., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., и соавт. Клиническая практика ведения пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в Москве и Санкт-Петербурге. Фарматека 2021;28(2):64–73. doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.64–73.

37. Savoldi A., Carrara E., Graham D. Y., Conti M., Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1372–1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29990487; PMCID: PMC6905086.

38. Graham D. Y. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):145–8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.10.024. Epub 2008 Oct 30. PMID: 19026766; PMCID: PMC2838433.

39. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2018 Jul;113(7):1102. PMID: 28071659.

40. Maev I. V., Andreev D. N., Bordin D. S., et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in the Russian Federation. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.

Маев И. В., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Кудрявцева Л. В., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г., Фоменко А. К., Дичева Д. Т. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(30):16–22. DOI 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.

41. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J. P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Oct 1;28(7):868–77. doi: 10.1111/j.1365–2036.2008.03807.x. Epub 2008 Jul 17. PMID: 18644011.

42. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jan;65(1):19–31. doi: 10.1007/s00228–008–0576–5. Epub 2008 Oct 17. PMID: 18925391.

43. Bordin D. S., Yanova O. B., Abdulkhakov R. A., Tsukanov V. V., et al. [European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg protocol): The first results of Russian centers]. *Ter Arkh*. 2016;88(2):33–38. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688233–38. PMID: 27030181.

Бордин Д. С., Янова О. Б., Абдулхаков Р. А., Цуканов В. В., Ливзан М. А., и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров. Терапевтический архив. 2016; 2:33–38.

44. 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.

45. Bordin D. S., Mareeva D. V., Tokmulina R. A., Voinovan I. N., Embutnieks Yu. V. How to Increase the Eradication Therapy Effectiveness in Russia. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2018;3(32):8–12. (In Russ.)

Бордин Д. С., Мареева Д. В., Токмулина Р. А., Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018;3(32):8–12.

46. Sun Q., Liang X., Zheng Q., Liu W., Xiao S., Gu W., Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010 Jun;15(3):233–8. doi: 10.1111/j.1523–5378.2010.00758.x. PMID: 20557366.

47. Lee M., Kemp J. A., Canning A., Egan C., Tataronis G., Farraye F. A. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 25;159(19):2312–6. doi: 10.1001/archinte.159.19.2312. PMID: 10547171.

48. Wermeille J., Cunningham M., Dederding J. P., et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Mar;26(3):216–9. PMID: 11981460.