

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-14-21>

Эффективность эрадикационной терапии Нр-инфекции у жителей Перми и Пермского края

Вологжанина Л. Г., Игумнова О. А., Петухова И. В.

ООО «ГASTPOЦEHTP», (ул. Попова, д. 27, г. Пермь, 614068 Россия)

Для цитирования: Вологжанина Л. Г., Игумнова О. А., Петухова И. В. Эффективность эрадикационной терапии Нр-инфекции у жителей Перми и Пермского края. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 14–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-14-21

✉ Для переписки:

Вологжанина

Людмила

Георгиевна

ludovica@mail.ru

Вологжанина Людмила Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №1

Игумнова Оксана Александровна, кандидат медицинских наук

Петухова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №1

Резюме

Цель: Оценка эффективности эрадикационной терапии Нр-инфекции на территории Перми и Пермского края.

Материалы и методы: в Пермском медицинском центре (ГASTPOЦEHTP) проведен ретроспективный анализ 88 историй болезни пациентов, подвергшихся эрадикации Нр-инфекции. Первичное инфицирование *H. pylori* было подтверждено: серологическим анализ крови или определением антигена Нр в кале, быстрым уреазный тест, а также С13 уреазный дыхательным тест. Схемы эрадикационной терапии Нр в зависимости от источника назначения, включали в себя стандартную тройную терапию с подключением препаратов висмута сроком 14 дней (основная группа) или 7–10-дневную тройную терапию (контрольная группа).

Результаты и обсуждение: основными показаниями для проведения эрадикации Нр послужили: хронический гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

В основной группе все пациенты получали эрадикационную терапию Нр с включением: эзомепразола (эманеры) 40 мг, амоксициллина 1000 мг, кларитромицина (фромилда) 500 мг и висмут трикалия дицитрата (улькависа) 240 мг два раза в сутки на протяжении 14 дней. В контрольную группу вошли пациенты, получавшие в рамках эрадикации Нр схемы с различными ингибиторами протонной помпы, амоксициллином и кларитромицином или метронидазолом или левофлоксацином или даже рифаксимином на протяжении 7 или 10 дней.

Нежелательные явления: абдоминальные боли и диарея, встречались в обеих группах. На горечь во рту, где все пациенты получали кларитромицин, несколько чаще жаловались пациенты основной группы. Примерно одинаковое небольшое количество пациентов жаловались на тошноту.

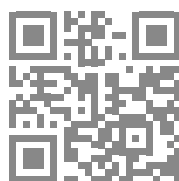
При дифференцированной оценке по группам, в основной группе эрадикация Нр была высоко эффективна и достигала 93%, тогда как в контрольной группе она была достоверно ниже и не превышала 48% ($p=0,00087$).

Выводы: Современное выявление Нр-инфекции и ее эрадикация являются эффективным подходом к профилактике атрофического гастрита, рака желудка и язвенной болезни желудка и ДПК. «Золотым» стандартом диагностики Нр-инфекции является С13-уреазный дыхательный тест. Для жителей Перми и Пермского края рекомендуется использовать эрадикацию Нр с назначением в качестве первой линии терапии 14-дневную схему с включением эзомепразола (эманеры), кларитромицина (фромилда), амоксициллина и висмута трикалия дицитрата (улькависа).

Ключевые слова: хронический гастрит, хеликобактер пилори, эрадикационная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AJXIQM





Effectiveness of eradication therapy for Hp infection of residents of Perm and the Perm region

L. G. Vologzanina, O. A. Igumnova, I. V. Petuhova

"GASTROCENTR" LTD, (27 Popova str., Perm, 614068, Russia)

For citation: Vologzanina L. G., Igumnova O. A., Petuhova I. V. Effectiveness of eradication therapy for Hp infection of residents of Perm and the Perm region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 14–21. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-14-21

✉ **Corresponding author:**

Ludmila G.

Vologzanina

ludovica@mail.ru

Ludmila G. Vologzanina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department Faculty Therapy №1; ORCID: 0000-0003-3105-4645

Oxana A. Igumnova, Candidate of Medical Sciences, Associate; ORCID: 0000-0001-9870-7132

Irina V. Petuchova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department Faculty Therapy №1

Summary

Purpose: to evaluate the effectiveness of eradication therapy for Hp infection in Perm and the Perm region.

Materials and methods: a retrospective analysis of 88 case histories of patients who underwent eradication of Hp infection was carried out at the Perm Medical Center (GASTROCENTER). Primary infection with *H. pylori* was confirmed by: serological blood test or determination of Hp antigen in feces, rapid urease test, and C13 urease breath test. Hp eradication therapy regimens, depending on the source of prescription, included standard triple therapy with the addition of bismuth preparations for a period of 14 days (main group) or 7–10-day triple therapy (control group).

Results and discussion: the main indications for Hp eradication were: chronic gastritis and gastroesophageal reflux disease.

In the main group, all patients received Hp eradication therapy with the inclusion of: esomeprazole (emanera) 40 mg, amoxicillin 1000 mg, clarithromycin (fromilid) 50 mg and bismuth tripotassium dicitrate (ulcavis) 240 mg twice a day for 14 days. The control group included patients who received Hp eradication schemes with various proton pump inhibitors, amoxicillin and clarithromycin or metronidazole or levofloxacin or even rifaximin for 7 or 10 days.

Adverse events: abdominal pain and diarrhea occurred in both groups. Patients of the main group complained about bitterness in the mouth, where all patients received clarithromycin. Approximately the same small number of patients complained of nausea.

With a differentiated assessment by groups, in the main group, Hp eradication was highly effective and reached 93%, while in the control group it was significantly lower and did not exceed 48% ($p=0,00087$)

Conclusions: modern detection of Hp infection and its eradication is an effective approach to the prevention of atrophic gastritis, gastric cancer and peptic ulcer of the stomach and duodenum. The "gold" standard for diagnosing Hp infection is the 13C-urease breath test. For residents of Perm and the Perm Territory, it is recommended to use Hp eradication with the appointment of a 14-day regimen with the inclusion of esomeprazole (Emaner), clarithromycin (Fromilide), amoxicillin and bismuth tripotassium dicitrate (Ulcavis) as the first line of therapy.

Keywords: chronic gastritis, *helicobacter pylori*, eradication therapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Helicobacter pylori (далее Hp) – бактерия, распространена на всех континентах, является условно-патогенным возбудителем, встречается у подавляющего числа населения. По различным данным, до 92% населения Российской Федерации инфицированы этим микроорганизмом.[1]

Hp – это грамотрицательная бактерия, извитой формы, не образует спор, но в неблагоприятных условиях бактерия приобретает устойчивые формы: почковидную (функционально-активная),

малоподвижную гиперспирализованную, а также кокковую.

Благоприятная среда обитания для Hp не должна содержать более 5% кислорода, так как этот микроорганизм – микроаэрофил, при этом содержание азота должно составлять около 85%, оптимальной при этом является температура 33–41°C.[2, 3, 4, 5] Кислая среда желудка является неблагоприятным фактором для жизнедеятельности этого микроорганизма, поэтому Hp чаще всего обнаруживается

в антральном отделе желудка и на участках желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке, так как там процессы ощелачивания бикарбонатами преобладают над процессами секреции соляной кислоты, обитает он при этом в слое слизи на поверхности слизистой оболочки желудка.

Существование Нр в слизи осуществляется благодаря наличию у Нр 4–6 жгутиков и фермента муциназы, которая снижает вязкость слизи путём деполимеризации её гликопротеинов. [6, 4]

Помимо муцина, Нр вырабатывает ещё множество ферментов, позволяющих выживать в агрессивной среде желудка и вызывать воспаление его слизистой оболочки. Так, уреазы расщепляет мочевины до аммиака и углекислого газа, что приводит к образованию щелочных продуктов в виде защитного облака [2], создающий комфортный для нее уровень pH, а также протеаза, фосфолипаза и другие. Нр прикрепляется к эпителиоцитам посредством S-подобного (S-like) и других адгезинов, проникает в межклеточные пространства и вакуоли эпителиоцитов, что приводит к персистенции этой инфекции и повторные курсы эрадикации могут быть неэффективны.

Нр выделяет эндотоксин (липополисахарид), который делает возможным устойчивость к фагоцитозу, играет роль в образовании клеточных продуктов, стимулирующих местное воспаление [4, 6.] Нр приводит к супрессии Т-клеточного звена иммунитета [2], что обеспечивает устойчивость к иммунному ответу хозяина. Бактерия противодействует иммунным механизмам благодаря мимикрии и генетической изменчивости, так как имеет свойство интегрировать генетический материал других штаммов Нр [3, 7].

Marshall B. J. в 1985 доказал, что источником Нр является заражённый человек.

Нр считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, дуоденита (гастродуоденита), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-лимфомы и некардиального рака желудка. Нр инфекция ассоциирована с внегастральными заболеваниями, такими как идиопатической железодефицитной анемией (ЖДА), В12 дефицитное состояние и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Не исключается возможность участие бактерии в патологии гепатобилиарной системы [1, 8].

В связи с чем, эрадикация Нр является актуальной проблемой современной медицины. В Российской Федерации для 1 линии эрадикации Нр используют тройную схему терапии, которая включает в себя амоксициллин, кларитромицин, ИПП. При этом чувствительность Нр к данным антибактериальным препаратам варьируется в зависимости от региона. Так, резистентность к кларитромицину в ряде регионов достигает 40% (Уфа, Санкт-Петербург). Резистентность к амоксициллину на территории РФ не высокая и достигает до 6,3% (Санкт-П), в отличие от стран Африки (до 72,6%) [1, 9].

Наиболее важными механизмами приобретённой резистентности к кларитромицину являются:

модификация мишени (метилирование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22) и эффлюкс – активное выведение антибиотика из бактерии. Точечные хромосомные мутации приводят к замене нуклеотидов в различных участках 23S рРНК, что является причиной снижения аффинности макролидов к рибосомам бактерии, таким образом, формируется один из механизмов резистентности [3]. Вторым важным механизмом резистентности Нр к кларитромицину является изменение функциональной активности системы эффлюксных насосов (RND-семейство), что приводит к активному выведению антибиотика из бактерии. Описано 4 генных кластера эффлюксных насосов у Нр. Таким образом, как минимум 2 механизма резистентности синергично формируют резистентность этой бактерии к кларитромицину [10, 11, 12].

Есть данные, что резистентность появляется у ранее чувствительных к антибиотику Нр, и не является результатом обмена генетической информацией между штаммами [3]. Макролиды нередко назначаются с целью лечения других заболеваний, не связанных с Нр, например, часто при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, что создаёт возможность для культивирования резистентных Нр к антибиотикам этой группы у таких пациентов.

У одного пациента могут быть штаммы Нр с разными механизмами резистентности к кларитромицину, также как у одних и тех же штаммов Нр может быть сразу несколько мутаций [3, 13].

Выявлено, что у штаммов Нр фенотипически чувствительных к кларитромицину, могут быть точечные мутации в гене 23S РНК, и наоборот, отсутствие мутаций не исключает резистентность к кларитромицину [14, 15]. Это связано с тем, что есть с механизмы резистентности и мутации генов, которые невозможно исследовать имеющимися в настоящее время тест-системами для ПЦР [16]. Это объясняет имеющиеся трудности определения чувствительности Нр к антибактериальным препаратам *in vitro* в настоящее время.

Есть данные, что у женщин нечувствительные к антибиотикам штаммы Нр встречаются чаще, чем у мужчин, и уровень их встречаемости при неязвенной диспепсии выше, чем при язвенной болезни. Причинами резистентности Нр к амоксициллину чаще всего являются мутации в генах, кодирующих пенициллин-связывающий белок (ПСБ), ответственный за катализацию терминальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий, в результате чего снижается сродство ПСБ к амоксициллину [5, 17, 18, 19]. Также играет роль снижение проницаемости мембраны Нр. По одним данным, Нр не вырабатывает β -лактамаз, поэтому применять защищенные пенициллины для эрадикации Нр не рационально [2]. По данным другого источника, иногда встречаются штаммы, продуцирующие β -лактамазы семейства TEM-1 [19].

ИПП используют во всех схемах эрадикации Нр, при этом их основным эффектом является антисекреторный. Известно, что при снижении

кислотности Нр начинают активно размножаться, а увеличение колонизации этих бактерий ведёт к увеличению интенсивности в слизистой оболочке [20, 21, 22]. Но антибактериальные препараты более активно действуют на активно делящиеся бактерии; при повышении рН 4 и более, что возможно при использовании ИПП, Нр начинает активно размножаться, таким образом усиливается эффективность антибиотиков [23]. Также есть некоторые данные, что эффлюкс-помпы Нр, играющие роль в механизмах резистентности к антибиотикам, структурно схожи с ИПП, это может приводить к их взаимодействию и ингибированию эффлюкс-помп, что может снижать вероятность устойчивости Нр к антибиотикам. [10, 24]. Кроме влияния на механизмы резистентности к антибиотикам, ИПП, изменяя рН желудка, влияют на фармакокинетику препаратов, используемых для эрадикационной терапии. Так, кларитромицин является кислотонеустойчивым препаратом и снижение кислотности в результате применения ИПП увеличивает его абсорбцию. [25].

Вследствие того, что ИПП, кларитромицин и амоксициллин метаболизируются с участием ферментов семейства цитохрома Р 450, таких как CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C19, возможно взаимодействие этих препаратов, что может изменить результаты лечения, а генетический полиморфизм CYP2C19 из-за возможности изменения фармакокинетики препаратов ещё более уменьшает предсказуемость эффективности эрадикационной терапии. В Российской Федерации доля быстрых метаболизаторов в разных популяциях составляет от 40 до 90%, что затрудняет прогнозирование результатов терапии Нр-ассоциированных заболеваний без генетического тестирования [26, 27, 28]. Известно, что ИПП и кларитромицин являются субстратами Р-гликопротеина фермента-переносчика, от которого также зависит фармакокинетика этих препаратов, а в присутствии Нр увеличивается экспрессия Р-гликопротеина, что можно интерпретировать как механизм защиты от цитотоксических веществ, но затрудняет прогноз эффективности лечения этими препаратами [29]. В связи со сложным метаболизмом препаратов, используемых для эрадикации Нр, необходим рациональный выбор лекарств. Так, эзомепразол – моноизомер, левовращающий энантиомер омепразола, благодаря чему его антисекреторный эффект выше в сравнении с омепразолом и не связан значимо с генетическими особенностями пациента. По данным различных авторов, эрадикационная терапия с включением зомепразола эффективна в 82,3% случаев по сравнению со схемами на основе таких ИПП, как омепразол, пантопразол, лансопразол (77,6%). При взаимодействии кларитромицина и эзомепразола, за счет того, что оба этих препарата метаболизируются одними ферментами, возможно повышение концентрации последнего и увеличение антисекреторного эффекта. [30, 31, 32].

Из-за множества защитных механизмов Нр, неблагоприятно влияющих на эффекты медикаментозной терапии, а также из-за возможности

сложного лекарственного взаимодействия препаратов, используемых для эрадикации Нр, усугубляемого генетическим полиморфизмом пациентов, предвидеть эффекты такой терапии без бактериологического и генетического исследований невозможно. В связи с чем необходим поиск высокоэффективных схем эрадикации Нр, не требующих сложных предварительных исследований.

По данным ряда исследователей, ВТД в сочетании со стандартной тройной терапией в течение 14 дней эффективен у 92,5% больных с чувствительными к кларитромицину штаммами Нр и у 84,6% пациентов со штаммами, устойчивыми к нему. Эрадикация при резистентности Нр к антибиотикам на 35–40% эффективнее при включении в схему препаратов висмута в сравнении с тройной терапией без них [33].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) рекомендует схемы эрадикационной терапии с препаратами ВТД для повышения ее эффективности с последующим продолжением монотерапии этими препаратом в течение 4–8 нед [1, 34, 35].

Схему эрадикации Нр второй линии с препаратами висмута (четырёхкомпонентная терапия) применяют, если первый этап лечения Нр-ассоциированного заболевания оказался неэффективным или в случаях анамнестического приёма макролидов до назначения Нр-эрадикации [36, 37].

Некоторые авторы из-за способности ВТД преодолевать резистентность к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу называют ВТД «незаменимым компонентом терапии первой линии» [38]. Антихеликобактерная активность – важное свойство ВТД. [39].

Висмута трикалия дицитрат обладает бактериостатическим действием благодаря тому, что образует комплексы с белками стенки бактерий, а также за счет окислительного стресса, при этом нарушает их адгезию к эпителиоцитам и подвижность бактерий, негативно влияет на активность ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность Нр (уреазы, каталазы, протеазы, фумаразы, алкогольдегидрогеназы, гликозидазы, фосфолипазы С и А2 и др.), способствует вакуолизации и фрагментации клеточной стенки, а также обладает цитопротективными свойствами. [40, 41, 42, 43, 44, 45].

Кроме того, известно, что соли висмута связывают свободные радикалы и уменьшают выраженность повреждения ДНК в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка, такое цитопротективное действие является канцеропреventивным [16].

Есть данные, что ВТД нарушает проникновение протонов в бактерию, что способствует снижению рН в цитоплазме, это ведёт к повышению экспрессии генов, отвечающих за размножение бактерий, что в свою очередь, влечёт за собой увеличение эффективности β-лактамов антибиотиков, в том числе амоксициллина, так как эффект этих препаратов зависит от определенной стадии жизненного цикла бактерий (синтез клеточной стенки) [46].

ВТД практически не всасывается (биодоступность 0,2–0,5%), а значит, что (при правильном

приёме) он не взаимодействует с другими препаратами, его фармакокинетика не зависит от генетических особенностей пациента, также важно, что у Нр не развивается резистентность к этому препарату [42, 47].

Таким образом, четырехкомпонентную терапию возможно использовать в регионах, где не

изучалась резистентность Нр к антибиотикам, без предварительного генетического исследования и определения чувствительности Нр к антибактериальным препаратам.

Цель исследования – оценка эффективности эрадикационной терапии Нр-инфекции, проводимой жителям Перми и Пермского края.

Материалы и методы

В Пермском медицинском гастроэнтерологическом центре (ГАСТРОЦЕНТР) проведен ретроспективный анализ 88 историй болезни пациентов, подвергшихся эрадикации Нр-инфекции. Первичное инфицирование *H. pylori* было подтверждено различными методами исследования, включая серологический анализ крови на наличие антител IgG к Нр, определение антигена Нр в кале, быстрый уреазный тест, а также С13 уреазный дыхательный тест. Схемы эрадикационной терапии Нр в зависимости от источника назначения включали в себя стандартную тройную терапию с подключением препаратов висмута сроком 14 дней (основная группа) или 7–10-дневную тройную терапию (контрольная группа). Рекомендованные препараты больные

приобретали в аптечной сети и принимали самостоятельно. Контроль эффективности у всех пациентов проводился не ранее чем через месяц после окончания курса лечения с использованием исключительно С13 уреазного дыхательного теста на Нр в условиях ГАСТРОЦЕНТРА.

Критериями исключения из исследования служили: самостоятельное изменение дозировки лекарственных препаратов, кратности их приема, изменения срока терапии, замена рекомендованного препарата на другой в ходе лечения.

Статистическая обработка выполнена с применением прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в исследованиях.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа историй болезни, в каждую группу (основную и контрольную) вошли по 44 пациента сопоставимые по возрасту, полу и национальной принадлежности (табл. 1).

Основными показаниями для проведения эрадикации Нр в основной и контрольной группах послужили: хронический гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (95% и 28%, 100% и 25%, соответственно).

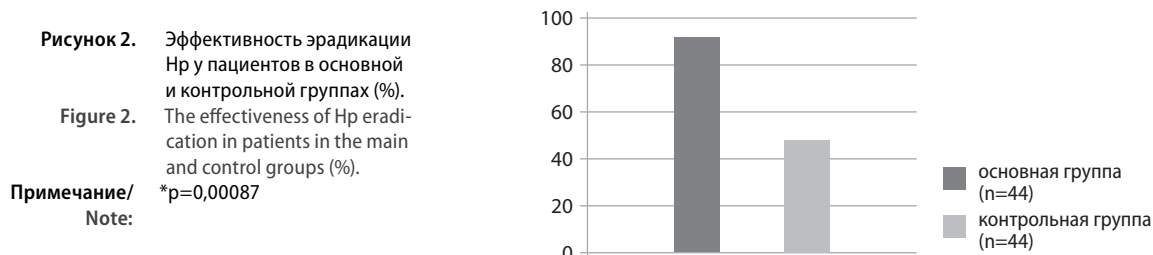
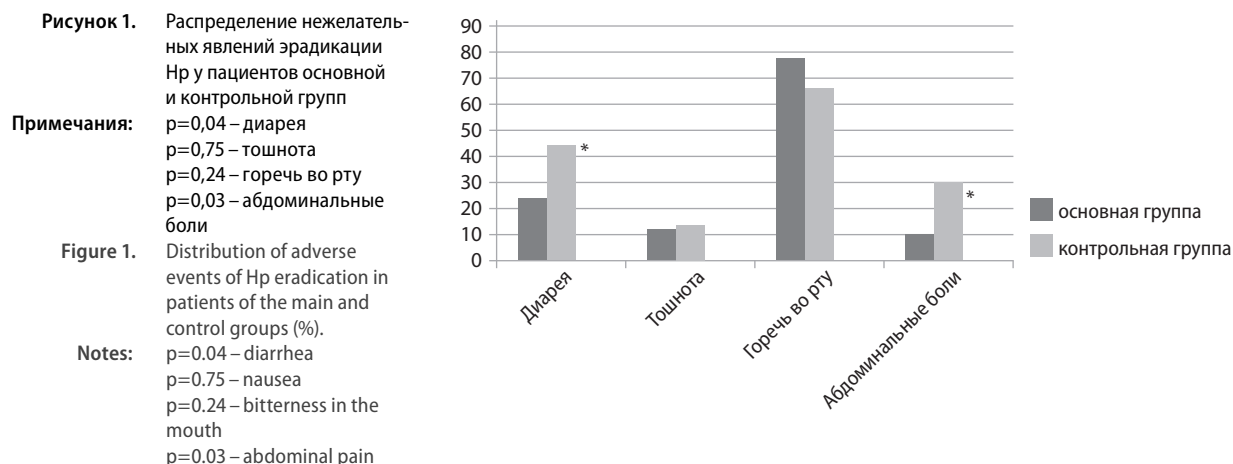
В основной группе все пациенты (100%) получали эрадикационную терапию Нр с включением: эзомепразола (эманеры) 40 мг, амоксициллина 1000 мг, кларитромицина (фротилида) 500 мг и висмут трикалия дицитрата (улькависа) 240 мг два раза в сутки на протяжении 14 дней. В контрольную группу вошли пациенты, получавшие в рамках эрадикации Нр схемы с различными ингибиторами протонной помпы (54% пантопразол, 32% рабепразол, 14% омепразол, 4% эзомепразол), амоксициллином и кларитромицином или метронидазолом или левофloxацином или даже рифаксимином (72%, 14%, 9%, и 5% соответственно) на протяжении 7 или 10 дней.

Нежелательные явления проводимой эрадикационной терапии Нр, включающие в себя абдоминальные боли и диарею, встречались в обеих группах (11 чел. (45%) и 20 чел. (45,4%) и 4 чел. (9,1%) и 12 чел. (29,5%), однако достоверно были более выражены в контрольной группе. На горечь во рту, как это и следовало ожидать в группе, где все пациенты получали кларитромицин, несколько чаще жаловались пациенты основной группы (34 чел. (77,2%) против 29 чел. (65,9%). Примерно одинаковое небольшое количество пациентов жаловались на тошноту (5 чел. (11,3%) и 6 чел. (13,6%) (рис. 1).

Эффективная эрадикация Нр среди пациентов двух групп была достигнута лишь у 70,4% пациентов, что значительно ниже допустимой эффективности эрадикации Нр в популяции. Однако при дифференцированной оценке по группам, в основной группе эрадикация Нр была высокоэффективна и достигала 93%, тогда как в контрольной группе она была достоверно ниже и не превышала 48% (p=0,00087) (рис. 2).

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по возрасту, полу и национальной принадлежности.

Группа/Признак	Средний возраст, лет M±σ	Мужчины/женщины,%	Европеоиды,%
Основная группа	46,9 ±11	34/66	93
Контрольная группа	48±11	23/77	86
p	p=0,44	p=0,24/0,24	p=0,29



Выводы

Современное выявление Нр-инфекции и ее эрадикация являются эффективным подходом к профилактике атрофического гастрита, рака желудка и язвенной болезни желудка и ДПК. «Золотым» стандартом диагностики Нр-инфекции является 13С-уреазный дыхательный тест. Для жителей Перми и Пермского края рекомендуется использовать эрадикацию Нр с назначением в качестве первой линии терапии 14-дневную схему с включением эзомепразола (эма-

неры), кларитромицина (фромелида), амоксицилина и висмута трикалия дицитрата (улькависа). Использование схем с включением неэффективных ИПП, антибактериальных препаратов, не входящих в рекомендуемые Маастрихтским консенсусом-5, а также сокращение сроков лечения до 7–10 дней, не только приводят к низкой эффективности эрадикации Нр-инфекции, но и могут привести к нарастающей резистентности Нр к антибиотикам.

Литература | References

- Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–4–4–21.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кларитская 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.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–4–4–21.
- Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N. et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Medicine*. 2013; 8:4–12. (in Russ.)
- Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // *Клиническая медицина*. 2013; 8: 4–12.
- Chey W.D., Leonitiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 1123:212–38.
- Tkach S.M., Onischuk L. A. Proton pump inhibitors and the risk of drug-drug interactions. *Gastroenterology*. 2015;2 (56):91–98. (in Russ.)
- Ткач С. М., Онищук Л. А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий *Гастроэнтерология* № 2 (56) • 2015 с 91–98.
- Tolstokorov A.S., Dergunova S. A., Alexandrov D. A. The role of helicobacteriosis in the development of stomach diseases. *Innovative science*. 2019;(6):191–194. (in Russ.)
- Толстокоров А. С., Дергунова С. А., Александров Д. А. Роль хеликобактериоза в развитии заболеваний желудка. *Инновационная наука* № 6 / 2019 191–194

6. Baranskaya E. K. The history of the discovery of *Helicobacter pylori*. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;(4):61–66. (in Russ.)
Баранская Е. К. История открытия *Helicobacter pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – № 4. – С. 61–66.
7. Jaka H., Rhee J. A., Östlundh L. et al. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 193.
8. German S.V., Bobrovitsky I. P. *Helicobacter pylori* infection and hepatobiliary pathology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2018; 28(4), from 15–22 (in Russ.)
Герман С. В., Бобровицкий И. П. Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2018; 28(4), с 15–22
9. Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M. A. Modern possibilities of using bismuth preparations in gastroenterology. *Ros journal gastroenterol hepatol coloproctol*. 2010; 20(3):63–7. (in Russ.)
Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(3):63–7.
10. Francesco V. D., Zullo A., Hassan C. et al. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2011; 2 (3): 35–41.
11. Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2012. 2012. 757926.
12. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2012. 723183.
13. Abadi ATB. Resistance to clarithromycin and gastroenterologist's persistence roles in nomination for *Helicobacter pylori* as high priority pathogen by World Health Organization. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 21;23(35):6379–6384. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6379.
14. Lee J.W., Kim N. et al. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(9):1058–67.
15. Shiotani A., Lu H., Dore M. P., Graham D. Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(4):310–318. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110.
16. Kononov A.V., Mozgovoy S. I., Rybkina L. B. Evaluation of the cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on the gastric mucosa during eradication of *H. pylori* and prolonged use of the drug. *Ros journal gastroenterol hepatol coloproctol*. 2014; 24(6):21–8. (in Russ.)
Кононов А. В., Мозговой С. И., Рыбкина Л. Б. и др. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дидцетрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(6):21–8.
17. Castro-Fernandez M. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2009;101(11): 743–56. English, Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082009001100001.
18. Nonaka L. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes. *J. Bacteriol*. 2005;187(11):3708–3712. doi: 10.1128/JB.187.11.3708–3712.2005.
19. Qureshi N. N. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011;55(1):101–109. doi: 10.1128/AAC.00545–10.
20. 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. doi: 10.1136/gut.53.1.12.
21. Kuipers E. J., Uytendaele A. M., Pena A. S. et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for longterm safety. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1401–6.
22. 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. doi: 10.1136/gut.46.5.615.
23. Sachs G. Gastric Infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13 (6): 540–546. doi: 10.1007/s11894-011-0226-4.
24. Zhang Z., Liu Z. Q., Zheng P. Y. et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1279–1284. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1279.
25. Erah P. O., Goddard A. F., Barrett D. A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 39: 5–12. doi: 10.1093/jac/39.1.5.
26. Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N., Grechushnikov V. B., Korovina T. I. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical medicine*. 2013; (8):4–13. (in Russ.)
Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Гречушников В. Б., Коровина Т. И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. – № 8. – 2013. С. 4–13
27. Morozov S. V. [Influence of CYP2C19 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of patients with erosive gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors]. Diss. Candidate of Medical Sciences Moscow, 2005:23. (in Russ.)
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.
28. Fayzullina R. A. Pathogenicity and virulence factors of *Helicobacter pylori* and their role in the development of *Helicobacter*-associated gastroduodenal pathology. *Practical medicine*. 2011;1 (49):74–78. (in Russ.)
Файзуллина Р. А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной gastroduodenальной патологии / Р. А. Файзуллина, Е. В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (49). – С. 74–78.
29. Denisenko N. P. [Optimization of pharmacotherapy in patients with peptic ulcer based on pharmacogenetic

- testing]. Diss. Candidate of Medical Sciences. Moscow. 2018. (in Russ.)
- Денисенко Н. П. Оптимизация фармакотерапии больных с язвенной болезнью на основе фармакогенетического тестирования – Дисс канд мед наук. – М.: 2018.
30. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O. P. Metaanalysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Sep;36(5):414–25. doi: 10.1111/j.1365–2036.2012.05211.x.
31. Scott J.L., Dunn C. J., Mallarkey G., Sharpe M. Eso-meprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 2002;62(10):1503–38. doi: 10.2165/00003495–200262100–00006.
32. Sablin O.A., Ilchishina T. A. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Gastroenterology. Consilium medicum.* 2009;(2):4–8. (in Russ)
Саблин О. А., Ильчишина Т. А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. Гастроэнтерология (приложение Consilium medicum). – 2009. – № 2. С4–8.
33. 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 Jun;15(3):233–8. doi: 10.1111/j.1523–5378.2010.00758.x.
34. Ivashkin V.T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A. and a committee of experts. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012; 22(1):87–9. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. и комитет экспертов. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2012; 22(1):87–9.
35. Sheptulin A. A., Lapina T. L., Kaybysheva V. O. Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):35–43. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–35–43.
Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Кайбышева В. О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2017; 27(1), с 35–43. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–35–43.
36. Bazzoli F. Update on management of *Helicobacter pylori* infection and the role of bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg; 2016. – Oral presentation.
37. Okovity S.V., Ivkin D. Yu. Bismuth preparations pharmacological basis of clinical effect. *Attending physician.* 2015; 10:67–73. (in Russ.)
Оковитый С. В., Ивкин Д. Ю. Препараты висмута фармакологические основы клинического эффекта. Лечащий врач 2015; 10:67–73.
38. Alkim H., Koksai A. R. Boga S. et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther.* 2017 Nov/Dec;24(6): e751–e757. doi: 10.1097/MJT.0000000000000389.
39. Marshall B. J. Helicobacter Connections, Nobel lecture. In: The Nobel Prizes. Ed. Grandin K. Stockholm; 2006. pp. 250–77.
40. Chen Z., Zhou Q., Ge R. Inhibition of fumarase by bismuth(III): implications for the tricarboxylic acid cycle as a potential target of bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. *Biometals.* 2012 Feb;25(1):95–102. doi: 10.1007/s10534–011–9485–7.
41. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. *Curr Opin Chem Biol.* 2012 Apr;16(1–2):74–83. doi: 10.1016/j.cbpa.2012.01.006.
42. Mendis A.H.W., Marshall B. J. *Helicobacter pylori* and Bismuth In: Biolo-gical Chemistry of Arsenic, Antimont and Bismuth. Ed. Sun H. Wiley; 2011, pp. 241–62.
43. Wang Y., Hu L., Xu F. et al. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. *Chem Sci.* 2017 Jun 1;8(6):4626–4633. doi: 10.1039/c7sc00766c.
44. Oganessian T.S. [The value of polymorphism of the cytochrome-P450C19 and interleukin-1β genes for predicting the effectiveness of eradication therapy for gastric and duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*]. Diss... Candidate of med. sciences. Moscow, 2008. 24 P. (in Russ.)
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*. Автореферат дис. ...канд мед наук М., 2008:24.
45. Khalikova A.R., Arkhipova A. A., Akhmetov I. I., Abdulkhakov R. A., Abdulkhakov S. R. The study of polymorphism of the cytochrome P-450 CYP2C19 gene in the population of Tatars living in the territory of the Republic of Tatarstan. *Pract medicine.* 2012;58(3):53–5. (in Russ.)
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 медицина* 2012;58(3):53–5.
46. Marcus E.A., Sachs G., Scott D. R. Colloidal bismuth subcitrate (CBS) impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):922–33. doi: 10.1111/apt.13346.
47. Marcus E.A., Sachs G., Scott D. R. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016 Jul;18(7):33. doi: 10.1007/s11894–016–0509–x.