



ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ *HELICOBACTER PYLORI*: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Сафина Д. Д.¹, Абдулхаков С. Р.^{1,2}, Абдулхаков Р. А.²

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии.

² Казанский государственный медицинский университет

ERADICATION THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI*: PRESENT AND FUTURE

Safina D. D.¹, Abdulkhakov S. R.^{1,2}, Abdulkhakov R. A.²

¹ Kazan (Volga region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology.

² Kazan State Medical University

Резюме

Сафина
Диляра Дамировна
Safina Diliara D.
diliarik@yandex.ru

В последние годы частота успешной эрадикации *H. pylori* при применении существующих схем лечения продолжает снижаться, что объясняется в первую очередь появлением антибиотико-резистентных штаммов микроорганизма.

Результаты последних исследований подтверждают факт, что стандартная тройная терапия становится неэффективным методом эрадикации *H. pylori* в связи с увеличением количества резистентных штаммов *H. pylori*. Уровень резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам отличается как в разных странах, так в отдельных регионах в пределах одной страны.

Таким образом, становится актуальным проведение исследований по изучению региональных особенностей устойчивости *H. pylori* к определенным антибактериальным препаратам с последующей разработкой схем эрадикационной терапии, эффективных в том или ином регионе.

По-прежнему остается эффективной квадротерапия с препаратом висмута, позволяющая достичь хороших результатов. За последние годы было предложено несколько альтернативных схем эрадикации *H. pylori*, таких как последовательная, сопутствующая, гибридная терапии, включающих в себя три антибактериальных агента. В настоящее время эти схемы позволяют достичь хороших результатов при проведении эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность, стандартная тройная терапия, квадротерапия с препаратом висмута, последовательная терапия, сопутствующая терапия, гибридная схема, адьювантная терапия.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 135 (11): 84–93

Summary

Recently the rate of successful *H. pylori* eradication while using existing treatment regimens continues to decline, primarily due to the appearance of antibiotic-resistant strains of the microorganism.

Recent studies confirm the fact that the standard triple therapy becomes ineffective method of *H. pylori* eradication, due to the increase of drug-resistant strains of *H. pylori*. *H. pylori* resistance level to antibacterial agents is not the same in different countries, as well as in certain regions within the same country.

Thus, studying the regional features of *H. pylori* resistance to certain antibiotics with subsequent development of eradication regimens that are effective in particular region becomes extremely actual.

Still bismuth containing quadruple therapy remains an effective method of *H. pylori* eradication, allowing to achieve good results. In recent years, several alternative schemes of *H. pylori* eradication were proposed, such as sequential, concomitant, hybrid therapy including three antimicrobial agents. Currently, these regimens allow to achieve quite high *H. pylori* eradication level.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, antibiotic resistance, the standard triple therapy, bismuth containing quadruple therapy, sequential therapy, concomitant therapy, hybrid therapy, adjuvant therapy.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 135 (11): 84–93

По различным источникам *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфицировано в Европе от 7% до 33%, в Южной Америке от 48 до 78%, в Азии от 37.5 до 66% населения [1, 2]. В развивающихся странах более 50% взрослого населения инфицировано *H. pylori* [3]. Доказана этиопатогенетическая связь *H. pylori* с рядом гастроэнтерологических заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, MALT-ома желудка. Более того, доказано, что инфекция *H. pylori* является фактором риска развития некардиального рака желудка у человека [4]. В 1994 г. Международным агентством по изучению рака (IACR) Всемирной организации здравоохранения *H. pylori* был отнесен к канцерогенам 1-й группы.

В последние годы отмечается снижение заболеваемости раком желудка во всем мире. Одной из причин этого является снижение инфицированности *H. pylori*, достигаемое за счет успешной эрадикации бактерии [5, 6].

В настоящее время порядок диагностики и лечения инфекции *H. pylori* регламентирован положениями IV Маастрихтского консенсуса [7], рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации [8] и пятого Московского соглашения [9].

Основной проблемой в лечении является неуклонно растущая резистентность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в состав эрадикационной терапии. В последние годы частота успешной эрадикации *H. pylori* при применении существующих схем лечения продолжает снижаться, что объясняется в первую очередь появлением антибиотико-резистентных штаммов микроорганизма [10].

Ряд последних исследований показал высокие темпы роста устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в популяциях детей и взрослых [11]. Так, в работе Koletzko et al. (2006) было показано, что в Европе первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу составляет 20% и 23%, соответственно, а вторичная резистентность после как минимум одной неуспешной попытки эрадикации *H. pylori* составляет 42% и 35%, соответственно [12].

Уровень резистентности *H. pylori* к таким антибиотикам, как амоксициллин, тетрациклин и фуразолидон, в большинстве стран по-прежнему остается на низком уровне (например, в Китае около 1–5%), несмотря на длительное применение этих препаратов в лечении *H. pylori* [13].

Интересные результаты были получены в исследовании Lim et al. (2016), в котором изучалось влияние предшествующей антибиотикотерапии на успех эрадикационной терапии *H. pylori*. У пациентов, ранее принимавших кларитромицин и другие макролиды, увеличивался риск неуспешной эрадикации *H. pylori* при применении стандартной тройной терапии [отношение шансов

4.445 (95% доверительный интервал (ДИ) 2.619–7.544) и 2.407 (95% ДИ 1.476–3.928)], соответственно. При этом предшествующий прием таких антибиотиков, как амоксициллин, цефалоспорины и фторхинолоны, не оказывал влияния на успех терапии *H. pylori*. Также было продемонстрировано, что возраст пациента, более 60 лет (отношение шансов 1.326, 95% ДИ 1.046–1.681) и женский пол (отношение шансов 1.339, 95% ДИ 1.094–1.639) также являются факторами риска неуспешной эрадикации *H. pylori* [14].

Значение возраста как фактора риска формирования устойчивости *H. pylori* к антибактериальным средствам носит противоречивый характер по литературным данным, вероятно, большее значение имеет наличие сопутствующих заболеваний, по поводу которых пациенты принимали антибактериальные препараты, и особенности метаболизма лекарственных средств. Вероятно, принадлежность к женскому полу является фактором риска, так как женщины чаще принимают антибактериальные препараты в течение жизни в связи с различными гинекологическими инфекциями [14].

Имеет значение и длительность предшествующего лечения макролидами: так, риск неуспешной эрадикации *H. pylori* значительно увеличивается при предшествующем приеме антибиотиков более двух недель по сравнению с терапией макролидами в течение менее 2 недель (44.8% и 29.3%, $p=0.047$, соответственно) [14].

Кроме того, одной из причин неуспешной эрадикации *H. pylori* является низкая приверженность со стороны пациента. Это совсем неудивительно, так как терапия требует от пациента довольно длительного приема одновременно нескольких антибактериальных средств. Также следует принимать во внимание наличие частых побочных эффектов на фоне эрадикационной терапии, что, конечно же, значительно снижает приверженность со стороны пациента.

В свою очередь нерациональная антибиотикотерапия в сочетании с низкой приверженностью со стороны пациента является причиной развития резистентности к антибактериальным средствам в будущем.

В настоящее время большинство исследователей и экспертов вынуждены признать, что существующие схемы и положения не могут в полной мере обеспечить необходимый уровень эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. В связи с этим последние исследования в этой области направлены на разработку, модификацию существующих схем, а также на изыскание новых методов и дополнений к лечению, которые смогут повысить эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

Так что же было предложено и изучено, о чем уже пора забыть, а что по-прежнему сохраняет актуальность и применимо на сегодняшний день?

Стандартная тройная терапия

Включает в себя ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг/метронидазол 500 мг, принимаемые 2 раза в день, продолжительность лечения 7–14 дней [15, 16].

Положения IV Маастрихтского консенсуса в отношении стандартной тройной терапии [7]:

Положение 8: В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину схемы с кларитромицином рекомендуются в качестве первой линии эмпирической терапии (Уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A).

Положение 10: Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней повышает уровень успешной эрадикации на 5% (Уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A).

Положение 11: Схемы «ИПП+кларитромицин+метронидазол» и «ИПП+кларитромицин+амоксициллин» эквивалентны между собой (Уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A).

К сожалению, однозначных и актуальных сведений о резистентности *H. pylori* к антибактериальным средствам, в частности, к кларитромицину, в Российской Федерации в настоящее время нет.

По данным различных отдельных исследований, резистентность *H. pylori* к кларитромицину составляла в 2012 году у взрослого населения Республики Татарстан около 12.9%, у детей — 7.7% (2014 год), в Санкт-Петербурге она находилась в пределах от 40% до 25% в период с 2008 по 2014 гг. [17, 18, 19, 20]. В Москве в 2011 году уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину у взрослого населения составил 15,8% [21].

Уровень устойчивости к кларитромицину различается во всем мире и колеблется от 0% (Индия) до 49.2% (Испания). В целом, резистентность составляет около 17.2% в среднем на основании данных 21 страны и около 17.5% в странах Европы (на основании данных 18 стран) [3, 22, 23].

К примеру, в Северной Европе она составляет около 7.7%, в Центральной и в Южной Европе около 18.7% и 21.5%, соответственно [22], в Китае резистентность к кларитромицину составляет от 20 до 38% [13]. При этом наблюдается стабильный рост устойчивости к кларитромицину, что объясняется широким применением антибактериальных средств населением, по показаниям и без них [24]. После неуспешной попытки эрадикационной терапии первой линии, так называемая, вторичная резистентность к кларитромицину увеличивается и достигает 63.2%; после двух неуспешных попыток она увеличивается до 75.4% [25].

Резистентность к метронидазолу колеблется от 25% до 40% в западных странах и возросла до 70% в некоторых странах Азии [22, 25, 26]. Это значительно ограничивает применение стандартной тройной терапии с метронидазолом в качестве терапии первой линии. При этом резистентность к метронидазолу может быть «преодолима» при совместном применении его с препаратами висмута; это позволяет применять квадротерапию с препаратами висмута для эрадикации *H. pylori* и в настоящее время, несмотря на высокие показатели устойчивости *H. pylori* к метронидазолу во многих странах [15, 27].

Таким образом, именно уровень резистентности к кларитромицину определяет успех стандартной тройной терапии. Было показано, что при наличии устойчивости к кларитромицину эффективность стандартной тройной терапии составляет менее 70% [28, 29].

В соответствии с промежуточными данными Общеввропейского регистра по наблюдению и лечению *H. pylori* (HP-EuReg), эффективность эрадикационных схем *H. pylori* [в соответствии с назначаемым лечением (intention-to-treat — ITT)] в качестве терапии первой линии составила: стандартной тройной терапии — 72%, квадротерапии с препаратом висмута — 77%, последовательной терапии — 80%, сопутствующей терапии — 88%. В среднем эффективность эрадикационной терапии первой линии составила 74%, в большой степени за счет широкого применения в клинической практике стандартной тройной терапии в качестве терапии первой линии [30].

При этом по Российским данным средняя эффективность эрадикационной терапии первой линии составила 82,6%, что связано, по всей видимости, с меньшей распространенностью в России штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину [31].

Кроме того, именно для стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) было показано, что увеличение продолжительности терапии с 7 до 14 дней ассоциировано с более эффективной эрадикацией *H. pylori* [на основании 34 исследований, частота эрадикации при 7-дневной терапии (74.9%), при 14-дневной — (83.5%), RR0.65 (95% ДИ 0.57–0.75)]. Именно 14-дневный курс является наиболее оптимальным для этой схемы. Для схемы ИПП, кларитромицин, нитроимидазол (примечание автора, метронидазол — производное 5-нитроимидазола) такой ассоциации не наблюдалось (на основании 4 исследований, RR0.87, 95% ДИ 0.71–1.07) [32].

Квадротерапия с препаратом висмута

Включает в себя ИПП в стандартной дозировке, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней [9]. При этом в литературе обсуждается возможность применения схемы квадротерапии с несколько

измененными дозами препаратов, в частности, применение метронидазола 125 мг 4 раза в день [15] или 500 мг 4 раза в день [16].

Положение 16 IV Маастрихтского консенсуса [7]: В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину квадротерапия с препаратом

висмута рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии. Если эту схему невозможно осуществить, рекомендуется последовательная терапия или квадротерапия без препарата висмута (Уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А).

Положение 14.

1. После неэффективной схемы с ИПП и кларитромицином рекомендуется назначение квадротерапии с препаратом висмута или тройной терапии с левофлоксацином (Уровень доказательности 1a, Класс рекомендаций А).
2. Следует учитывать растущий уровень резистентности к левофлоксацину (Уровень доказательности 2b, Класс рекомендаций В).

Таким образом, согласно положениям IV Маастрихтского консенсуса [7] и ряда других международных рекомендаций [7, 33, 34, 35], квадротерапия с препаратом висмута является терапией второй линии в регионах с устойчивостью к кларитромицину менее 15–20% и терапией первой линии в случае региональной устойчивости к кларитромицину более 15–20%. Основным преимуществом этой схемы является отсутствие влияния резистентности к кларитромицину на эффективность эрадикационной терапии. При этом наличие резистентности к метронидазолу, по мнению ряда исследователей, не имеет значения, так как она «преодолима» за счет увеличения продолжительности терапии и совместного применения с препаратами висмута [15, 27, 36]. Ряд работ показал, что эффективность квадротерапии с препаратом висмута составляет

около 93%. При этом 14-дневная висмут-содержащая схема в качестве второй линии была успешна в 90% случаев, а в качестве терапии третьей линии лишь у 76% пациентов [15].

Тем не менее, некоторые авторы полагают, что именно увеличение резистентности к метронидазолу приводит к снижению эффективности квадротерапии [10]. Так, в ряде работ эффективность этой схемы составила менее 80% [37].

При этом следует принимать во внимание, что эта схема не применяется в ряде стран, таких как Япония, Малайзия, Австралия, Франция в связи с возможными нежелательными явлениями препаратов висмута, поэтому в этих странах при наличии высокой устойчивости к кларитромицину в качестве терапии первой линии применяется последовательная терапия или же квадротерапия без препаратов висмута [38].

Также значимым ограничивающим фактором этой схемы является низкая приверженность со стороны пациента. Эта терапия требует приема большого количества таблеток (к примеру, в РФ тетрациклин выпускается в таблетках по 100 мг, в сутки пациент должен принимать по 20 таблеток тетрациклина), кроме того, побочные эффекты возникают довольно часто.

Таким образом, несмотря на то, что квадротерапия с препаратом висмута была одной из первых схем, предложенных для эрадикации *H. pylori*, и применяется довольно давно, она по-прежнему актуальна и позволяет достичь хороших результатов.

Последовательная терапия

Включает в себя ИПП (в стандартной дозе), амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, день 1 — день 5, затем ингибитор протонной помпы (в стандартной дозе), кларитромицин 500 мг (левофлоксацин 250 мг) 2 раза в день, метронидазол 500 мг 2 раза в день, день 6 — день 10 [15, 16].

Относится к терапии первой линии в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину наряду с квадротерапией с препаратами висмута, а также в случае невозможности применять висмут-содержащую терапию. В случае высокой региональной устойчивости к кларитромицину или аллергии к макролидам рекомендуется модификация с применением левофлоксацина вместо кларитромицина.

Большинство исследований показали, что последовательная терапия и висмут-содержащая квадротерапия эквиваленты по эффективности в качестве терапии первой линии [39].

Однако по поводу сравнительной эффективности последовательной терапии и стандартной тройной терапии существуют весьма противоречивые сведения. Ряд исследований показали, что последовательная терапия превосходит по эффективности стандартную тройную терапию [40–45]. В то же время мета-анализ исследований, проведенных в странах Азии, не показал превосходства

последовательной терапии над стандартной тройной терапией [46]. Вероятнее всего, эти различия могут быть обусловлены различными сроками назначения препаратов в сравниваемых режимах терапии.

В исследовании на детской популяции было показано, что 10-дневная последовательная терапия превосходит по эффективности 7-дневную стандартную терапию, но значимых различий между 10- и 14-дневными «тройными терапиями» и последовательной терапией не было выявлено. Кроме того, значимых различий в риске возникновения побочных эффектов между сравниваемыми группами также не было выявлено [47].

Существенным ограничением для применения последовательной терапии может быть наличие так называемой «двойной» резистентности (устойчивость и к кларитромицину, и к метронидазолу), что значительно снижает эффективность последовательной терапии, которая при этом уменьшается до 72% [15]. При этом увеличение продолжительности терапии с 10 до 14 дней не сопровождается значимым повышением эффективности эрадикационной терапии [45, 48]. Тем не менее, есть основания полагать, что последовательная терапия несколько превосходит по эффективности стандартную 14-дневную тройную терапию [15].

Сопутствующая терапия (одновременная, квадротерапия без препарата висмута)

Включает в себя ИПП (в стандартной дозе), кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, метронидазол 500 мг 2 раза в день, продолжительность лечения 7–10 дней [15, 16].

Применяется в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину как альтернатива висмут-содержащей квадротерапии в тех случаях, когда ее применение невозможно [15, 16, 49]. Было показано, что эта терапия вполне хорошо переносится пациентами и превосходит по эффективности стандартную тройную терапию [50], в частности, в регионах с высокой устойчивостью к антибиотикам [51, 52].

В исследовании, проведенном в Греции, где уровень резистентности к кларитромицину составляет около 25%, а к метронидазолу — около 40%, было показано, что эффективность сопутствующей терапии составляет до 90%, тогда как эффективность стандартной тройной терапии не превышает 73.8% [53]. К сожалению, частота возникновения побочных эффектов на фоне сопутствующей терапии довольно высокая: так, около 30.9% пациентов испытывали хотя бы одно побочное явление на фоне терапии, правда, легкой степени выраженности, что позволило пациентам полностью завершить

курс эрадикации [23]. Более поздний мета-анализ показал, что эффективность сопутствующей терапии составляет около 90% при эффективности стандартной тройной терапии около 78% [54].

Однозначных результатов по поводу сравнительной эффективности сопутствующей и последовательной терапии нет. Так, в некоторых исследованиях было показано, что значимых различий в эффективности этих схем нет, как нет и различий в частоте побочных эффектов [49, 55, 56]. В работе *McNicholl et al. (2014)* было продемонстрировано, что частота успешной эрадикации при сопутствующей и последовательной терапии составляет соответственно 87% и 81% [в соответствии с назначаемым лечением (intention-to-treat — ITT)]; 91% и 86% [в соответствии с протоколом (per protocol rate — PP)] [55]. С другой стороны, есть основания полагать, что сопутствующая терапия должна быть более эффективной, чем последовательная терапия, в случае штаммов *H. pylori*, обладающих двойной устойчивостью: как к кларитромицину, так и к метронидазолу [16, 52, 57].

Кроме того, ввиду более простого режима приема лекарственных препаратов, она позволяет достичь большей приверженности со стороны пациента, чем последовательная терапия [16].

Гибридная схема

Включает в себя ИПП (в стандартной дозе), амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, день 1 — день 7, затем ИПП (в стандартной дозе), амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, метронидазол 500 мг 2 раза в день, день 8 — день 14 [15, 16].

Представляет собой достаточно новую схему, разработанную Hsu et al. [58]; указаний на которую в IV Маастрихтском консенсусе IV [7] не было. В работе *Hsu et al. (2011)* было продемонстрировано, что эффективность этой схемы эрадикационной терапии *H. pylori* достигает 99% даже в случае наличия двойной резистентности [58]. В то же время в работах *Molina-Infante et al. (2012, 2013)* было показано, что эффективность гибридной терапии эквивалента эффективности 14-дневной сопутствующей терапии [59, 60].

При сравнении гибридной и последовательной терапии было показано, что они эффективны в 89.5% и 76.7% случаях, соответственно. Частота побочных явлений в обеих группах была примерно одинаковой и составила 2.4% в группе пациентов с гибридной терапией, 3.8% в группе последовательной терапии. Таким образом, было показано, что гибридная терапия несколько превосходит по эффективности последовательную терапию [61].

Исследование *Zullo et al. (2013)* оценивало эффективность различных схем эрадикации *H. pylori* у пациентов с неязвенной диспепсией (non-ulcer dyspepsia). Было показано, что частота эрадикации в соответствии с назначаемым лечением (intention-to-treat — ITT) и в соответствии с протоколом (per protocol rate — PP) составила 85.5% и 91.6% — при сопутствующей терапии, 91.1% и 92.1% — при последовательной терапии, 80% и 85.7% — при гибридной терапии [62].

В другом исследовании при сравнении 10-дневной последовательной терапии, 14-дневной сопутствующей терапии, 14-дневной гибридной терапии было показано, что эффективность последовательной терапии достигает 90%, сопутствующей — 86.3%, а гибридной — 82.7%, при этом статистически значимых различий в эффективности схем выявлено не было [63].

В целом, можно заметить, что все варианты терапии на основе ИПП, амоксициллина, кларитромицина, метронидазола являются вполне альтернативными схемами эрадикационной терапии [15], каждая из которых превосходит по эффективности стандартную тройную терапию в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу [15, 60].

Терапия «отчаяния»

Согласно положениям IV Маастрихтского консенсуса [7], терапия третьей линии должна проводиться на основании результатов определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным средствам, но насколько это применимо в реальной практике?

Следует отметить, что этот тест является инвазивным, дорогим и «время-затратным». Кроме того, необходимо учитывать возможность наличия микст-инфекции *H. pylori* [16].

В исследовании, проведенном в Италии, было показано, что вторая линия эрадикационной терапии, проведенная на основании результатов антибиотикочувствительности, была успешна лишь в 90% случаев [64]. Кроме того, чувствительность теста определения восприимчивости *H. pylori* к антибактериальным средствам (Е-теста) составляет менее 60% [56].

Были разработаны молекулярно-генетические методы, направленные на выявление мутаций, которые лежат в основе формирования резистентности к некоторым антибактериальным препаратам [43,45]. Так, при проведении эрадикационной терапии третьей линией с учетом определения мутаций, лежащих в основе развития устойчивости к антибактериальным препаратам, и фенотипической резистентности, определяемой бактериологически, были получены хорошие и обнадеживающие результаты [66].

Терапию с левофлоксацином также следует отнести к схемам «резерва», несмотря на то, что она может быть применима в качестве терапии второй линии после неудачной терапии первой линии в регионах как с низкой, так и высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (Положение 14 IV Маастрихтского консенсуса) [7].

Положение 17.

1. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину после неудачи квадротерапии с препаратом висмута рекомендуется назначение тройной терапии с левофлоксацином (Уровень доказательности 5, класс рекомендаций D).
2. Следует учитывать растущий уровень резистентности к левофлоксацину (Уровень доказательности 2b, класс рекомендаций B).

Эта схема наиболее актуальна в регионах с высокой «двойной» резистентностью: как к кларитромицину, так и к метронидазолу [24]. В работе *Gisbert et al. (2013)* было показано, что эффективность этой терапии после ранее проведенной последовательной или сопутствующей терапий составляет около 75% [67].

Результаты ряда мета-анализов показали, что терапия с левофлоксацином позволяет достичь более высоких результатов, чем квадротерапия с препаратом висмута, которая оказывается неудачной у 20–30% пациентов [68, 69]. В мета-анализе *Di Caro et al. (2012)* было показано, что 7-дневная терапия с левофлоксацином сопоставима по

эффективности с квадротерапией, однако, 10-дневный курс является более эффективным. Частота возникновения побочных эффектов составляет 13.7% и 27.2% в случае терапии с левофлоксацином и квадротерапии, соответственно [70]. Следует помнить, что терапия с левофлоксацином также сопровождается рядом побочных явлений. При этом следует учитывать, что уже в настоящее время резистентность к левофлоксацину неуклонно растет [7, 40, 69]: в Китае, к примеру, она достигает 30–38% [13], в Западной/Южной Европе — 14,1%, что значительно больше, чем в Северной Европе. По данным разных авторов, резистентность к левофлоксацину достигла к 2011 году 29.1% в Германии, 15% — в Сенегале, 23% — в Бразилии [37].

На основе левофлоксацина была предложена новая схема, так называемая LOAD схема. Она включает в себя левофлоксацин 250 мг во время завтрака, омепразол 40 мг перед завтраком, нитроксицид 500 мг 2 раза в день во время еды, доксициклин 100 мг во время ужина, продолжительность лечения 7–10 дней [16]. Для этой схемы была показана высокая эрадикационная эффективность в качестве терапии первой линии по сравнению со стандартной тройной терапией [71].

Схема является новой и невалидизированной в настоящее время, кроме того, вероятность возникновения побочных эффектов при применении этих антибактериальных препаратов довольно высока.

К терапиям «отчаяния» относят также рифабутин-содержащие схемы. В состав такой схемы входит ИПП (в стандартной дозе), амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, рифабутин 150 мг 2 раза в день [16]. Продолжительность терапии однозначно не определена (7 или 14 дней). При применении этой схемы были получены хорошие результаты [16, 72]: показано, что ее эффективность в качестве терапии второй, третьей, четвертой линии составляет 79%, 66% и 70%, соответственно [72]. На фоне этой терапии возможно развитие серьезного побочного эффекта, такого как угнетение костномозгового кроветворения, хотя и встречается это довольно редко. Кроме того, следует помнить, что рифабутин является антибиотиком выбора для лечения туберкулеза и широкое применение этого препарата недопустимо [16].

Tay et al. (2012) предложили квадротерапию на основе рифабутина, ципрофлоксацина, ИПП, амоксициллина (или препарата висмута); эффективность этой схемы составляет около 95% у пациентов как минимум с одной неудачной попыткой эрадикации *H. pylori* [73].

Таким образом, фторхинолоны могут стать альтернативной антибактериальной группой в схемах эрадикации *H. pylori*. Вместе с тем, необходимо отметить, что представленные схемы не валидизированы для широкой клинической практики и представляют собой результаты отдельных исследований.

Адьювантная терапия

Пробиотики

Роль пробиотиков в эрадикационной терапии *H. pylori* была прописана в положениях IV Маастрихтского консенсуса [7].

Положение 12. Некоторые про- и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве дополнительной терапии, способной уменьшить побочные эффекты (Уровень доказательности 5, класс рекомендаций D).

Согласно рекомендациям, пробиотики *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacilli* продемонстрировали обнадеживающие результаты как для уменьшения побочных эффектов, так и для повышения эффективности терапии в соответствии с положениями IV Маастрихтского консенсуса, эффективность эрадикационной терапии может повышаться именно за счет уменьшения выраженности побочных эффектов, таких как диарея [7].

В последние годы проводится все больше и больше работ, посвящённых роли пробиотических препаратов в эрадикации *H. pylori*, как в рамках отдельных исследований, так и в форме мета-анализов. При этом изучаются как отдельные штаммы бактерий, так и поликомпонентные препараты. Большой акцент делается на группы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* как на наиболее широко изученных представителей микрофлоры здорового человека.

Потенциальные механизмы действия пробиотиков весьма различные. В ряде работ (in vitro) было показано, что пробиотики могут ингибировать рост *H. pylori*, а ряд бактерий, таких как *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* (штамм Shirota), *Bacillus subtilis*, *Weissella confusa* оказывают антагонистическое действие в отношении *H. pylori* [74].

Результаты изучения роли пробиотиков в эрадикации *H. pylori* весьма противоречивы [75, 76], но все же большинство из них позволяют полагать, что пробиотики действительно эффективны и могут кардинально модифицировать эрадикационную терапию в будущем [77, 78, 79].

Однако прежде чем делать выводы, полагаясь на результаты проведенных исследований, стоит принимать во внимание методологическую разнородность имеющихся исследований, что затрудняет их обобщение и получение однородных результатов.

Есть отдельные наблюдения, демонстрирующие, что добавление ацетилсалициловой кислоты к стандартной тройной терапии позволяет увеличить эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* [80].

Возможно, в скором будущем фитопрепаратам также будет отведена определенная роль в эрадикации *H. pylori*: существует ряд работ по изучению растительных препаратов в эрадикационной терапии, таких как *Terminalia macroptera* (Combretaceae), *Eucalyptus toliaria*, *Combretum molle* и *Sclerocarya birrea*, *Rhus verniciflua* [16].

Кроме того, есть работы по изучению влияния таких продуктов, как мед, прополис, чеснок, зеленый чай, брокколи и красного вина на *H. pylori*, с интересными и неожиданными результатами [74]. Большинство «альтернативных методов» демонстрируют хорошие противовоспалительные, иммуномодулирующие, гастропротективные свойства. При этом в настоящее время ни один из них не подтвердил способность самостоятельно приводить к эрадикации *H. pylori* [74].

Результаты последних исследований и наблюдений подтверждают неутешительный факт, что стандартная тройная терапия становится неэффективным методом эрадикации в связи с увеличением количества резистентных штаммов *H. pylori*. В действительности уровень резистентности к антибактериальным агентам довольно различен, не только в мире, но даже в отдельных регионах в пределах одной страны.

Соответственно, не вполне верно экстраполировать результаты исследований, полученных в разных странах, на общую популяцию или же население отдельно взятого государства. Схемы эрадикационной терапии должны быть разработаны в соответствии с региональными особенностями устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Нерациональная антибиотикотерапия может стать причиной увеличения устойчивости *H. pylori* и различных патогенных бактерий к существующим антибактериальным препаратам.

По-прежнему остается эффективной квадротерапия с препаратом висмута, позволяющая достичь хороших результатов. Было предложено несколько альтернативных схем эрадикации *H. pylori*, таких как последовательная, сопутствующая, гибридная терапии, включающих в себя три антибактериальных агента. В настоящее время эти схемы позволяют достичь хороших результатов при проведении эрадикации *H. pylori*, однако, будут ли эти схемы эффективными в будущем?

Все это служит основанием для поиска альтернативных методов лечения *H. pylori*, которые в ближайшем будущем смогут рационализировать существующие подходы к эрадикационной терапии.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (Соглашение № 14.575.21.0076, ID RFMEFI575I4X0076), а также в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

Литература

1. Ford A. C., Axon A. T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2010; 15 (Suppl 1): 1–6;
2. de Martel C., Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006; 51(12): 2292–2301;
3. Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F. et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2011; 20(3): 299–304;
4. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001; 49(3): 347–353;
5. de Martel C., Forman D., Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013; 42(2): 219–240;
6. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1374–1403;
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maas-tricht IV. Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5): 646–664;
8. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и соавт. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2012; 1 (22): 87–89;
9. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И. и соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V московские соглашения). *Терапия*. 2015; 2 (2): 9–18;
10. Graham D. Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010; 59: 1143–1153;
11. Pacifico L., Osborn J. F., Bonci E. et al. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(3): 673–683;
12. Koletzko S., Richy F., Bontems P. et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006; 55: 1711–1716;
13. Chinese Medical Association of Gastroenterology with *Helicobacter pylori* Study Group Research Group. Fourth National Consensus Report on Issues *Helicobacter pylori* infection. *Wei Chang Bing Xue*. 2012; 17: 618–626;
14. Lim S. G., Park R. W., Shin S. J. et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(4): 385–390;
15. Malfertheiner P., Selgrad M. *Helicobacter pylori*. Current Opinion in Gastroenterology. 2014; 30(6): 589–595;
16. Bang C. S., Baik G. H. Attempts to enhance the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5252–5262;
17. Рафальский В. В. Рекомендации маастрихт-4: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori*. *Вестник практикующего врача*. 2012, спецвыпуск 1: 27–33;
18. Дехнич Н. Н., Костякова Е. А., Пунин А. А. и соавт. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2011; 21(2): 37–42;
19. Саблин О. А., Ильчишина Т. А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. *Consilium Medicum, Гастроэнтерология*. 2009; 2: 4–8;
20. Халикова А. Р., Файзуллина Р. А., Ахметов И. И. и соавт. *Helicobacter pylori*-ассоциированная инфекция у детей города Казани и факторы, оказывающие влияние на эффективность ее эрадикации. *Гены и клетки*. 2014; 9(3): 272–275;
21. Lazebnik L. B., Bordin D. S., Belousova N. L. et al. Frequency of site-specific mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* in Moscow. *Helicobacter*. 2011; 16(1): 121;
22. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013; 62: 34–42;
23. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010; 19: 409–414;
24. Kanizaj T. F., Kunac N. *Helicobacter pylori*: Future perspectives in therapy reflecting three decades of experience. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(3): 699–705;
25. Selgrad M., Meissle J., Bornschein J. et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25: 1257–1260;
26. Ierardi E., Giorgio F., Losurdo G. et al. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: a matter of geography? *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 8168–8180;
27. Liang X, Xu X, Zheng Q. et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 802–807;
28. Song M., Ang T. L. Second and third line treatment options for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 1517–1528;
29. Fischbach L., Evans E. L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 343–357;
30. McNicholl A. G., Tepes B., Gasbarrini A. et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): Interim Analysis of First- and Second-Line Treatments. *Gastroenterology* 2016; 150(4): S875–S876;
31. Бордин Д. С., Янова О. Б., Абдулхаков Р. А. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты российских центров. *Терапевтический архив*. 2016; 88(2): 33–38;
32. Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11; 12: CD008337;
33. Chey W. D., Wong B. C. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1808–1825;
34. Fock K. M., Katelaris P., Sugano K., et al. Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587–1600;
35. Kim N., Kim J. J., Choe Y. H. et al. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2009; 54: 269–278;
36. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15: 233–238;

37. Kim S. Y., Choi D. J., Chung J. W. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015; 6(4): 183–198;
38. Yang J. C., Lu C. W., Lin C. J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. World J Gastroenterol. 2014; 20(18): 5283–5293;
39. Loyd R. A., McClellan D. A. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. Am Fam Physician. 2011; 83: 547–552;
40. Chuah S. K., Tsay F. W., Hsu P. I., Wu D. C. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. World J Gastroenterol. 2011; 17: 3971–3975;
41. Rinaldi V., Zullo A., Pugliano F. et al. The management of failed dual or triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11: 929–933;
42. Gisbert J. P., Calvet X., O'Connor A. et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. J Clin Gastroenterol. 2010; 44: 313–325;
43. Gatta L., Vakil N., Vaira D., Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ. 2013; 347: f4587;
44. Kate V., Kalayarasan R., Ananthakrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence. Drugs. 2013; 73: 815–824;
45. Liou J. M., Chen C. C., Chen M. J. et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2013; 381: 205–213;
46. Yoon H., Lee D. H., Kim N. et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1801–1809;
47. Ali Habib H. S., Murad H. A., Amir E. M., Halawa T. F. Effect of sequential versus standard *Helicobacter pylori* eradication therapy on the associated iron deficiency anemia in children. Indian J Pharmacol 2013; 45: 470–473;
48. Gatta L., Vakil N., Leandro G. et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. Am J Gastroenterol. 2009; 104(12): 3069–3079;
49. González E., Perez-Perez G. I., Maldonado-Garza H. J., Bosques-Padilla F. J. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol. 2014; 20(6): 1438–1449;
50. Stenström B., Mendis A., Marshall B. *Helicobacter pylori* — the latest in diagnosis and treatment. Aust Fam Physician. 2008; 37: 608–612;
51. Georgopoulos S., Papastergiou V., Xirouchakis E. et al. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. J Clin Gastroenterol. 2013; 47: 228–232;
52. Wu D. C., Hsu P. I., Wu J. Y. et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 36–41;
53. McColl K. E. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2010; 362: 1597–1604;
54. Gisbert J. P., Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 604–617;
55. McNicholl A. G., Marin A. C., Molina-Infante J. et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. Gut. 2014; 63: 244–249;
56. Jung S. M., Cheung D. Y., Kim J. I. et al. Comparing the Efficacy of Concomitant Therapy with Sequential Therapy as the First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Eradication. Gastroenterology Research and Practice. 2016; Volume 2016, Article ID1293649, 5 pages;
57. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. Gut. 2004; 53: 1374–1384;
58. Hsu P. I., Wu D. C., Wu J. Y., Graham D. Y. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. Helicobacter. 2011; 16: 139–145;
59. Molina-Infante J., Romano M., Fernandez-Bermejo M. et al. 14-day, high-dose acid suppression, non-bismuth quadruple therapies (“hybrid” vs “concomitant”) for *Helicobacter pylori* infection: a randomized trial. Gut. 2012; 61 (3): A47–49;
60. Molina-Infante J., Romano M., Fernandez-Bermejo M. et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Gastroenterology. 2013; 145: 121–128;
61. Sardarian H., Fakheri H., Hosseini V. et al. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. Helicobacter. 2013; 18: 129–134;
62. Zullo A., Scaccianoce G., De Francesco V. et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37: 647–650;
63. De F. V., Hassan C., Ridola L. et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. J Med Microbiol. 2014; 63: 748–752;
64. Cammarota G., Martino A., Pirozzi G. et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 789–795;
65. Savarino V., Zentilin P., Pivari M. et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 893–900;
66. Liou J. M., Chen C. C., Chang C. Y. et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. J Antimicrob Chemother. 2013; 68: 450–456;
67. Gisbert J. P., Molina-Infante J., Marin A. C. et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple “sequential” or “concomitant” treatment to eradicate *H. pylori* infection. Scand J Gastroenterol. 2013; 48: 652–656;
68. Gisbert J. P. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: ID974594; 12 pages;
69. Cuadrado-Lavín A., Salcines-Caviedes J. R., Carrasco M. F. et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a single-blind randomized clinical trial. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 2254–2259;
70. Di Caro S., Fini L., Daoud Y. et al. Levofloxacin/amoxicillin based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. World J Gastroenterol. 2012; 18: 5669–5678;
71. Basu P. P., Rayapudi K., Pacana T., Shah N. J. et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the

- eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 1970–1975;
72. Gisbert J. P., Castro-Fernandez M., Perez-Aisa A. et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35: 941–947;
 73. Tay C. Y., Windsor H. M., Thirriot F., Lu W. et al. *Helicobacter pylori* eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36: 1076–1083;
 74. Ayala G., Escobedo-Hinojosa W. I., de la Cruz-Herrera C. F., Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* Infection. World J Gastroenterol. 2014; 20(6): 1450–1469;
 75. Cindoruk M., Erkan G., Karakan T. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. Helicobacter. 2007; 12: 309–316;
 76. Song M. J., Park D. I., Park J. H. et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2010; 15: 206–213;
 77. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter. 2009; 14(5): 97–107;
 78. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32: 1069–1079;
 79. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. Iran J Pediatr. 2013; 23: 79–84;
 80. Gokturk H. S., Demir M., Unler G. K. et al. Does long-term aspirin use have any effect on *Helicobacter pylori* eradication? Am J Med Sci. 2011; 342: 15–19.