

РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА. ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Матушевская Е. В.¹, Комиссаренко И. А.², Матушевская Ю. И.³

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России» (Москва, Россия)

² МГМСУ им. А. И. Евдокимова, кафедра поликлинической терапии (Москва, Россия)

³ ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер» (Люберцы, Московская область, Россия)

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN THE PATHOGENESIS OF ROSACEA. TREATMENT WITH PROTON PUMP INHIBITORS

Matushevskaya E. V.¹, Komissarenko I. A.², Matushevskaya Yu. I.³

¹ Institute of advanced training of the Federal medical and biological Agency of Russia» (Moscow, Russia)

² MSMSU them. A. I. Evdokimov (Moscow, Russia)

³ Lyubertsy Kozhno-Venerologicheskii Dispanser (Lyubertsy, Russia)

Для цитирования: Матушевская Е. В., Комиссаренко И. А., Матушевская Ю. И. Роль *helicobacter pylori* в патогенезе розацеа. лечение ингибиторами протонной помпы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 111–115.

For citation: Matushevskaya E. V., Komissarenko I. A., Matushevskaya Yu. I. The role of *helicobacter pylori* in the pathogenesis of rosacea. treatment with proton pump inhibitors. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 111–115.

Матушевская Елена Владиславовна — профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Комиссаренко Ирина Арсеньевна — д.м.н., профессор кафедры поликлинической медицины

Матушевская Ю. И. — врач-дерматолог

Комиссаренко

Ирина Арсеньевна

Komissarenko Irina A.

komissarenko@mail.ru

Резюме

Имеющиеся многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что инфекция *Helicobacter pylori* (Hp) играет важную роль в этиологии и патогенезе заболеваний, не относящихся к органам пищеварения (атеросклероз, сахарный диабет, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Шегрена), в том числе кожных (хроническая крапивница, atopический дерматит, кожный зуд, псориаз, красный плоский лишай, очаговая алопеция, розацеа и др.). Подробно раскрыта роль инфекции *Helicobacter pylori* в течении данных заболеваний и доказана необходимость проведения эрадикационной терапии. Подтверждена важность изучения поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов с данной патологией с целью назначения комплексной патогенетической терапии.

Ключевые слова: розацеа, *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы

Summary

The available numerous literature data indicate that *Helicobacter pylori* infection (HP) plays an important role in the etiology and pathogenesis of diseases that are not related to the digestive system (atherosclerosis, diabetes, thrombocytopenic purpura, Sjogren's disease), including skin diseases (chronic urticaria, atopic dermatitis, itching, psoriasis, red flat lichen, focal alopecia, rosacea, etc.). The role of *Helicobacter pylori* infection during these diseases is described in detail and the need for eradication therapy is proved. The importance of studying gastrointestinal lesions in patients with this pathology for the purpose of complex pathogenetic therapy is confirmed.

Key words: rosacea, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors

В последние годы проблема розацеа приобрела большое медико-социальное значение, так как наблюдается рост распространенности заболевания, отмечаются выраженные психо-эмоциональные расстройства и резкое снижение качества жизни пациентов. В настоящее время патогенез розацеа неясен. Выявлены многие факторы, играющие важную роль в запущенности и поддержании патологического процесса. Среди предрасполагающих факторов отмечены УФ-излучение, курение, употребление

острой и горячей пищи, стресс, изменения гормонального баланса и температурных режимов, алкоголь. Дальнейшее изучение патофизиологических особенностей розацеа показало ассоциацию данной патологии с рядом системных хронических заболеваний: гастроэзофагальной рефлюксной болезнью, гиперлипидемией, артериальной гипертензией, метаболическими расстройствами, сахарным диабетом, целиакией, ревматоидным артритом и глиомой [1–4]. В зарубежной и отечественной

литературе приводятся результаты исследований, устанавливающие возможную взаимосвязь развития розацеа с сопутствующей желудочно-кишечной патологией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [5–6].

Изучение вопросов патогенеза и совершенствования терапии розацеа, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, является актуальной проблемой врачей дерматовенерологов, косметологов и гастроэнтерологов.

Розацеа представляет собой мультифакториальное заболевание, локализующееся преимущественно на коже лица, сопровождающееся появлением преходящей и/или стойкой эритемы, телеангиоэктазий, папулезных и пустулезных элементов, либо фиматозных изменений, а также характеризующееся хроническим рецидивирующим течением [7–8]. Распространенность розацеа связана с фототипом кожи и общей солнечной активностью региона проживания [9]. Заболеванию подвержены лица обоих полов [10]. В исследовании RISE среди больных розацеа преобладали женщины (75%) (средний возраст 40 лет) со светлой кожей (фототипы II и III по шкале Фицпатрика) [11–12]. Данные по изучению частоты встречаемости розацеа у близких родственников показали, что около 50% случаев заболевания связаны с генетической предрасположенностью [13–14].

В 2002 году была принята классификация Американского национального комитета по розацеа [15], которая выделяет четыре подтипа и один вариант заболевания: эритемато-телеангиэктатическая (подтип 1), папуло-пустулезная (подтип 2), фиматозная (подтип 3), офтальмическая розацеа (подтип 4), и гранулематозная розацеа. Выделение подтипов розацеа позволило изучить особенности клинического течения и патофизиологические механизмы развития заболевания, выработать индивидуальный подход к алгоритму лечения.

В последние десятилетия розацеа рассматривают как воспалительное заболевание, связанное с генетически опосредованной гиперреактивностью врожденной системы иммунитета – генетически детерминированная гиперэкспрессия антимикробных пептидов AMPs (β -дефензины (hBDs), кателицидины LL-37, белки S100A) и аларминов [16–19]. Особую роль в патогенезе розацеа играет кателицин, из которого в результате протеолитического гидролиза в клетках получается пептид LL-37 [20]. В работе Yamasaki с соавторами в мышинной модели введение LL-37 вызывало эритему, дилатацию сосудов, покраснение, телеангиэктозию, что характерно для розацеа [16].

Ассоциация розацеа с рядом метаболических и аутоиммунных заболеваний (в том числе гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью, инфекцией *H. pylori*) может быть связана с их общим генезом, к которому предрасполагает повышенный синтез антимикробных пептидов, не только в коже, но и в других органах [21–22]. У больных розацеа наблюдается высокая частота ассоциации заболевания с гастроэнтерологической патологией, обусловленной наличием *H. pylori* [23]. По результатам наблюдения Черняк А.Я. при проведении исследования биоптатов желудка методом ПЦР

у 55 (64,7%) из 85 обследованных больных розацеа было зарегистрировано инфицирование *H. pylori* [24].

В ряде исследований выявлены корреляции между тяжестью заболевания, титром АТ IgG к *H. pylori* в сыворотке крови пациентов и уровнем кателицидина LL-37. В работе Н. А. Слесаренко с соав. [25] у больных розацеа в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, регистрировался более высокий процент тяжелых форм заболевания, преимущественно папуло-пустулезный субтип. В исследовании была выявлена взаимосвязь выраженности клинических проявлений розацеа у серопозитивных к *H. pylori* пациентов с содержанием в периферическом кровотоке кателицидина LL-37. Авторами отмечено, что при увеличении титра АТ IgG к *H. pylori* в сыворотке крови пациентов уровень кателицидина LL-37 возрастает. В литературе также имеются данные о том, что большее значение в развитии розацеа придают не самим заболеваниями, а степени обсемененности слизистой желудка этой бактерией. Показатели цитокинового профиля свидетельствуют о формировании у больных розацеа иммунного ответа по смешанному Th1/Th2 типу реагирования, что и приводит к персистенции *H. pylori*, хроническому воспалению и высокой вероятности аутоиммунных реакций, сохраняющихся даже после эрадикации *H. pylori* и улучшения клинической картины заболевания. Возможно, это и объясняет хронический рецидивирующий характер течения заболевания. Кроме того, можно предположить, что в развитии розацеа *H. pylori* выполняет роль «инфекционного стимула» или триггерного фактора. В связи с этим раннее обнаружение и своевременное лечение инфекции *H. pylori* может предотвратить персистенцию этой бактерии и развитие аутоиммунных реакций в организме больных розацеа.

H. pylori запускает ряд механизмов развития инфекции: деструктивные процессы на молекулярном уровне, цитотоксические эффекты, нарушение секреции, компенсаторные реакции желез, интенсивную воспалительную реакцию с преобладанием нейтрофильной инфильтрации и большим числом плазматических клеток в слизистой оболочке. Связывание с эпителием желудка сопровождается развитием местной воспалительной и системной иммунной реакций. Это приводит к увеличению проницаемости эпителия. Другим фактором, позволяющим *H. pylori* избежать защитного влияния иммунной системы слизистой оболочки, является антигенная мимикрия – сходство с Lewis-антигенами крови человека. Это же свойство обуславливает и возникновение «перекрестной иммунизации». В ходе инфекционного процесса, вызванного *H. pylori*, появляются антитела к слизистой оболочке антрального отдела, т.е. реализуется аутоиммунный механизм в развитии ассоциированных с *H. pylori* заболеваний [13, 14]. Таким образом, колонизация *H. pylori* заканчивается двумя вариантами: воспалением и повреждением слизистой оболочки (при гастрите, дуодените, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и других заболеваниях) или его персистенцией с вытекающими из этого иммунными нарушениями. Длительное

персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки создает условия для активного поступления в ткани организма токсичных веществ. Некоторые из них могут вызвать вазодилатацию, приливы, активировать иммунокомпетентные клетки, обуславливая развитие хронического воспаления с формированием иммуно-патологического процесса, затрагивающего не только эпителий и мезенхимальную ткань желудка, но и, возможно, сходные по строению и функциям эпидермис и дерму [12, 13].

Инфекция *Helicobacter pylori*, являясь медленной «терапевтической» инфекцией, поражающей такие органы-мишени, как желудок и двенадцатиперстную кишку, обладает не только местными, но и системными эффектами (воспалительным, аутоиммунным), вызывая соответствующие реакции со стороны других органов и систем. Среди спектра внежелудочных проявлений инфекции *H. pylori* выделяют сосудистые (церебральные и коронарные), аутоиммунные заболевания, кожные поражения и целый ряд других, что в комплексе может способствовать развитию и усугублению течения полиморбидных состояний. Примеров сочетанного течения нескольких заболеваний у пациента в современной медицине имеется множество, что, безусловно, требует от врача особого терапевтического подхода в каждом отдельном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента. Данная ситуация обуславливает поиск и назначение оптимальных лекарственных препаратов, обладающих не только суммационным клиническим эффектом, но и минимальными лекарственными взаимодействиями, а также безопасностью для пациента.

Говоря о диагностике *H. pylori*, следует упомянуть о соблюдении ряда условий: отсутствие приема антисекреторных препаратов минимум за 2 недели до проведения диагностического теста, отсутствие приема антибиотиков по любому поводу в течение месяца перед проведением теста. В методиках диагностики упор делается на неинвазивные методы: уреазный дыхательный тест и определение антигена *H. pylori* в кале. Чувствительность уреазного дыхательного теста составляет 96%, специфичность – 93%. Для первичной диагностики возможно проведение серологических тестов, которые подтверждают инфицирование.

Эрадикационная терапия включает в себя назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибиотиков. По последней рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов (2017) тройная схема терапии должна назначаться не менее, чем на 14 дней и в регионах, где резистентность к кларитромицину не превышает 15% и только тем пациентам, которые не получали макролиды ранее по любому поводу.

Антисекреторные средства остаются базисным компонентом комплексной эрадикационной терапии, т.к. ИПП, в значительной мере снижая кислотность желудка, существенно уменьшают количество *H. pylori*, находящихся в стационарной фазе, и увеличивают долю делящихся микроорганизмов, делая их уязвимыми для антибиотиков. Кроме того, применение ИПП в адекватных дозах препятствует преждевременной деградации антибиотиков

в желудке при низких значениях pH. При условии чувствительности *H. pylori* к применяемым антибиотикам все схемы лечения (пантопразол + кларитромицин + метронидазол; пантопразол + амоксициллин + кларитромицин; пантопразол + амоксициллин + метронидазол) доказали свою эффективность, однако схема пантопразол + амоксициллин + кларитромицин показала максимальную эффективность, что связано с высокой частотой резистентности к метронидазолу в популяции [26].

Группы ИПП различаются между собой по скорости и продолжительности кислотоблокирующего эффекта, а также по влиянию на метаболизм других препаратов, расщепляющихся с участием системы цитохрома P450. Под действием данных лекарственных средств протонная помпа инактивируется, однако затем ее активность вновь возвращается к прежнему уровню [27]. После приема лансопразола полупериод восстановления выработки кислоты составляет 12,9 часа; омепразола и рабепразола – 27,5 часа, а пантопразола – 45,9 часа. Эти различия обусловлены продолжительностью сохранения связей ИПП с остатками цистеина АТ-Фазы, что обеспечивает устойчивость связывания, поэтому продолжительность действия пантопразола больше по сравнению с другими ИПП [28].

Принятие решения об оптимальном варианте лечения нередко усложняется возможностью выбора из нескольких классов препаратов с различными механизмами действия, а с учетом наличия нескольких препаратов в отдельных группах и возможных сочетаний количество вариантов стремительно умножается [29].

Пантопразол – ИПП с пролонгированным антисекреторным действием до 46 ч открывает дополнительные перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний, в т.ч. ассоциированных с *H. pylori*. Проведенные исследования подтверждают рациональность, эффективность и безопасность использования пантопразола в терапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (особенно у пациентов старше 50 лет). Подчеркиваются возможность предсказуемости фармакокинетики пантопразола при значениях pH, близких к нейтральным, что важно в эрадикационной терапии, а также способность длительное время удерживать показатель pH > 6 в теле желудка [30].

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, лежащее в основе межлекарственных взаимодействий. Наибольшее значение придается воздействию на CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. В частности, описано, что в процессе метаболизма омепразол и, частично, лансопразол изменяют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепама, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина, клопидогреля. Самую низкую афинность к системе цитохрома P450 среди ИПП имеет пантопразол. Дело в том, что эта система задействуется лишь для инициального метаболизма пантопразола. Дальнейшая биотрансформация его метаболитов происходит под воздействием

сульфатрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола, чем у других ИПП, поэтому пантопризол предпочтителен у больных, получающих несколько лекарственных препаратов [31]. При необходимости сочетанного приема нескольких препаратов целесообразно использовать пантопризол, который оказывает минимальное влияние на микросомальные ферменты гепатоцитов.

Эффективность и хорошая переносимость пантопризола (Панум) доказана в зарубежных и в отечественных исследованиях. Предложенная схема лечения ГЭРБ с использованием дифференцированного подбора суточной дозы препарата Панум с анализом динамики симптомов и pH-мониторинга на фоне приема препарата привела к высокой эффективности терапии, и может быть использована в практике гастроэнтерологов и терапевтов [32]. В открытом проспективном исследовании («случай-контроль») оценивали клиническую эффективность лечения ГЭРБ с эрозивным эзофагитом

с использованием в качестве базисного антисекреторного препарата дженерического пантопризола панум («Юник Фармасьютикал Лабораториз») по сравнению с оригинальным препаратом пантопризола контролок (NYCOMED, Германия) и дженериком пантопризола нольпаза (KRKA, Словения) в аналогичной дозе. На основании результатов исследования авторы констатировали достаточно высокую терапевтическую эффективность (эквивалентность) препарата панум при лечении эрозивного эзофагита, отсутствие ближайших нежелательных и побочных эффектов в сравнении с другими препаратами пантопризола [33].

Существует множество различных теорий о причинах возникновения дерматологических болезней. Доказано, что бактерия *Helicobacter pylori* способна стать причиной разнообразных высыпаний на коже, а эрадикационная терапия способна привести к положительному результату в лечении некоторых кожных заболеваний, в том числе и проявлений розacea.

Литература | Reference

1. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:604–608.
2. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:249–254.
3. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:667–672.
4. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol.* 2016;152:541–545.
5. Потееаев Н. Н. Розаеа (этиология, клиника, терапия) / Н. Н. Потееаев // – Москва: Бином, СПб: Невский Диалект, 2000. – С. 20.
Potekayev N.N. Rosacea (etiology, clinic, therapy) Moscow, Binom Publ., 2000. 20 p.
6. Egeberg A. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study / A. Egeberg, L. B. Weinstock, E. P. Thyssen, G. H. Gislason, J. P. Thyssen // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 176. – № 1. – P. 100–106.
7. Перламутров, Ю. Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розаеа / Ю. Н. Перламутров, В. Ш. Сайдалиева, К. Б. Ольховская // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2011. – № 3. – С. 73–79.
Perlamutrov YU.N. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of rosacea / YU.N. Perlamutrov, V.SH. Sajdalieva, K.B. Ol'hovskaya. journal of dermatology and venereology. 2011. no.3. pp. 73–79.
8. Vemuri, R. C. Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal / R. C. Vemuri, R. Gundamaraju, S. D. Sekaran, R. Manikam // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 12. – № 5. – P. 387–396.
9. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics.* 2016;7:13–25.
10. Tan J., Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: S27–S35.
11. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2016;30(3):428–434.
12. Fitzpatrick, T. B. (1975). “Soleil et peau” [Sun and skin]. *Journal de Médecine Esthétique (in French)* (2): 33–34
Chang AL, Raber I, Xu J, Li R, Spitaler R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA, Tung JY. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jun;135(6): 1548–1555. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.53>
13. Chang AL, Raber I, Xu J, Li R, Spitaler R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA, Tung JY. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jun;135(6): 1548–1555. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.53>
14. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, Cooper KD, Mann M, Popkin DL. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatol.* 2015 Nov; 151(11):1213–1219. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2015.2230>
15. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, Powell F. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Apr;46(4):584–587.
16. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, Dorschner RA, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Morhenn VB, Gallo RL. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13(8):975–80.
17. Two AM, Del Rosso JQ. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(1):20–5.
18. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Two A, Shafiq F, Yamasaki K, Harper JC, Del Rosso JQ, Gallo RL. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is

- inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):570–7.
19. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2728–36.
 20. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, Issbrücker K, Unterberger P, Zaiou M, Lebherz C, Karl A, Raake P, Pfosser A, Boekstegers P, Welsch U, Hiemstra PS, Vogelmeier C, Gallo RL, Clauss M, Bals R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 2003;111(11):1665–72.
 21. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):667–72.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004.
 22. Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Population-based Case-control Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Mar;22(3):680–7. doi:10.1097/MIB.0000000000000644.
 23. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017 Jan;176(1):100–106. doi: 10.1111/bjd.14930
 24. Черняк А.Я., Русак Ю.Э., Бергер В.В. Эндоскопическая картина поражений желудка у больных розацеа, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Тезисы научных работ VII Всероссийского съезда, ч. I «Дерматология», Москва, 2001.– С. 202
CHernyak A.YA., Rusak YU.EH., Berger V.V. EHndoskopicheskaya kartina porazhenij zheludka u bol'nyh rozacea, associirovannyh s *Helicobacter pylori*. Tezisy nauchnyh rabot VII Vserossiyskogo s'ezda, ch. I «Dermatologiya», Moskva, 2001.– S.202
 25. Слесаренко Н.А., Леонова М.А., Бакулев А.Л., Давыдова А.В., Слесаренко Н.С., Каткова И.О. Роль *Helicobacter pylori* как триггерного фактора в развитии розацеа и влияние ее эрадикации на течение дерматоза. Вестник дерматологии и венерологии.– 2012.– № 2.– С. 33–39.
Slesarenko N.A., Leonova M.A., Bakulev A.L., Davydova A.V., Slesarenko N.S., Katkova I.O. The role of *Helicobacter pylori* as a trigger factor in the development of rosacea and the effect of its eradication on the course of dermatosis. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2012. no. 2. pp. 33–39.
 26. Самсонов А.А. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний.// *Фарматека.* 2007. № 6. с. 10–15
Samsonov A. A. proton pump Inhibitors-drugs of choice in the treatment of acid-dependent diseases. *Pharmateca.* 2007. No. 6. p. 10–15
 27. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Евсиков А. Е., Шапошникова О. Ф., Макарова М. С. Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология* № 2 (103) 2015, с. 19–24
Minushkin O. N., Maslovskij L. V., Evsikov A. E., SHaposhnikova O. F., Makarova M. S. The effectiveness of injection and oral applications of proton pump inhibitor in the treatment of pancreatitis. *Doktor.Ru Gastroenterology.* 2015;103(2):19–24
 28. Sachs G. et al. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // *Drugs Today.* 2003. Vol. 39. Suppl. A.P. S11–14
 29. Успенский Ю. П. 1, Пахомова И. Г. Выбор ингибиторов протонной помпы у полиморбидных пациентов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, № 2, 2013 г., с. 65–71
Uspenskij YU. P. 1, Pahomova I. G. The choice of proton pump inhibitors in polymorbid patients. *Experimental and clinical gastroenterology,* 2013, no. 2, pp. 65–71
 30. Махов В.М., Турко Т.В., Володина Т.В., Кулеш И.А. Ингибиторы протонной помпы – основное звено в лечении кислотозависимой патологии// РМЖ. Гастроэнтерология.– 2013.– № 13. С. 698–701
Mahov V.M., Turko T.V., Volodina T.V., Kulesh I.A. Proton pump inhibitors-the main link in the treatment of acid-dependent pathology// *Russian medical journal. Gastroenterology.*– 2013.– № 13. P. 698–701
 31. Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Янова О.Б., Ким В.А., Зеленикин С.А. Преимущества пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечащий врач, № 7, 2010. С. 78
Masharova A. A., Bordin D. S., Kozhurina T.S., Yanova O.B., Kim V.A., Zelenikin S. A. Preimushchestva pantoprazola v terapii gastroehzofageal'noj refluksnoj bolezni. *Lechashchij vrach,* № 7, 2010. S.78
 32. Машарова А.А., Янова О.Б., Валитова Э.Р., Ким В.А., Зеленикин С.А. Эффективность препарата Панум (пантопразола) в лечении больных ГЭРБ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 4. С. 81–85
Masharova A. A., Yanova O.B., Valitova EH.R., Kim V.A., Zelenikin S. A. The effectiveness of the drug Panum (pantoprazole) in the treatment of patients with GERD. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2011. No. 4. P. 81–85
 33. Голофеевский В.Ю. Открытое проспективное исследование по принципу «случай-контроль». Заключение о терапевтической эквивалентности препарата «ПАНУМ». «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга», 2016, № 1–2, с. М8
Golofeevskij V.YU. Otkrytoe prospektivnoe issledovanie po principu «sluchaj-kontrol'». Zaklyuchenie o terapevcheskoj ehkvivalentnosti preparata «PANUM». «Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga», 2016, № 1–2, s. M8