

Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций

И.В. МАЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Е.В. БАРКАЛОВА

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Review of world trends

I.V. MAEV, YU.A. KUCHERYAVYI, D.N. ANDREEV, E.V. BARKALOVA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia

Аннотация

В обзоре литературы представлены современные взгляды на лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Рост антибиотикорезистентности *H. pylori* в первое десятилетие XXI века повлек за собой снижение эффективности распространенных схем эрадикационной терапии (ЭТ), определяя повышенный интерес к данной проблеме. В статье суммированы и проанализированы данные об эффективности современных схем ЭТ в различных регионах мира за последние 3 года. Рассматриваются перспективы альтернативных схем ЭТ. Приводятся существующие и перспективные пути оптимизации современных схем ЭТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотикорезистентность, трехкомпонентная терапия, четырехкомпонентная терапия, последовательная терапия, ингибиторы протонного насоса.

The literature review gives current views on the treatment of *Helicobacter pylori* infection. The rising antibiotic resistance of *H. pylori* in the first decade of the 21st century entailed the decreased efficiency of common eradication therapy (ET) regimens, by determining the higher interest in this problem. The paper summarizes data on the efficiency of current ET regimens in different regions of the world in the past 3 years. The prospects of alternative ET regimens are considered. The existing and promising ways of optimizing the current ET regimens are presented.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, triple therapy, quadruple therapy, sequential therapy, proton pump inhibitors.

ДИ — доверительный интервал
ИПН — ингибитор протонного насоса
ТКТ — трехкомпонентная терапия

ЧКТ — четырехкомпонентная терапия
ЭТ — эрадикационная терапия

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — одна из наиболее распространенных в настоящее время у человека. Более 3 млрд жителей Земли инфицированы данным микроорганизмом [1, 2]. Клиническая значимость *H. pylori* определяется ее ведущей ролью в формировании хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка [1, 3]. Кроме того, уже существует достоверные данные относительно ассоциации инфекции *H. pylori* с идиопатической железодефицитной анемией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [4, 5].

С момента открытия этиопатогенетической роли *H. pylori* в развитии гастродуоденальной патологии, эрадикационная терапия (ЭТ) при инфекции рассматривается как основной метод лечения и профилактики ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, что отражено в ряде международных и национальных согласительных документов [6, 7]. При этом, несмотря на существенный пройденный период, аспекты лечения инфекции продолжают

активно исследоваться. Во многом это определено отсутствием идеальной схемы ЭТ, позволяющей обеспечить стабильно максимальный успех элиминации микроорганизма у всех больных. В свою очередь широко применяемые схемы ЭТ характеризуются нестабильностью результатов и тенденцией к снижению эффективности, которая коррелирует с ростом антибиотикорезистентности микроорганизма в мире [8].

Антибиотикорезистентность *H. pylori*. В настоящее время антибиотикорезистентность *H. pylori* рассматривается как главный фактор, определяющий эффективность той или иной схемы ЭТ [6, 9, 10]. Таким образом, популяционный уровень резистентности является основополагающим для выбора схемы ЭТ, что находит свое отражение в IV Международном Маастрихтском соглашении (2010), регламентирующем стандарты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* [6].

По данным литературы, распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* увеличивается во всем мире [9, 11, 12]. Стоит отметить, что в современной Европе за последние десятилетия потоки миграции населения внесли свои изменения в общей карте антибиотикорезистентности как внутри страны, так и внутри отдельных городов [13]. При этом показатели распространенности варьируют в разных географических зонах, коррелируя с общей частотой применения антибиотиков в популяции [11].

Сведения об авторах:

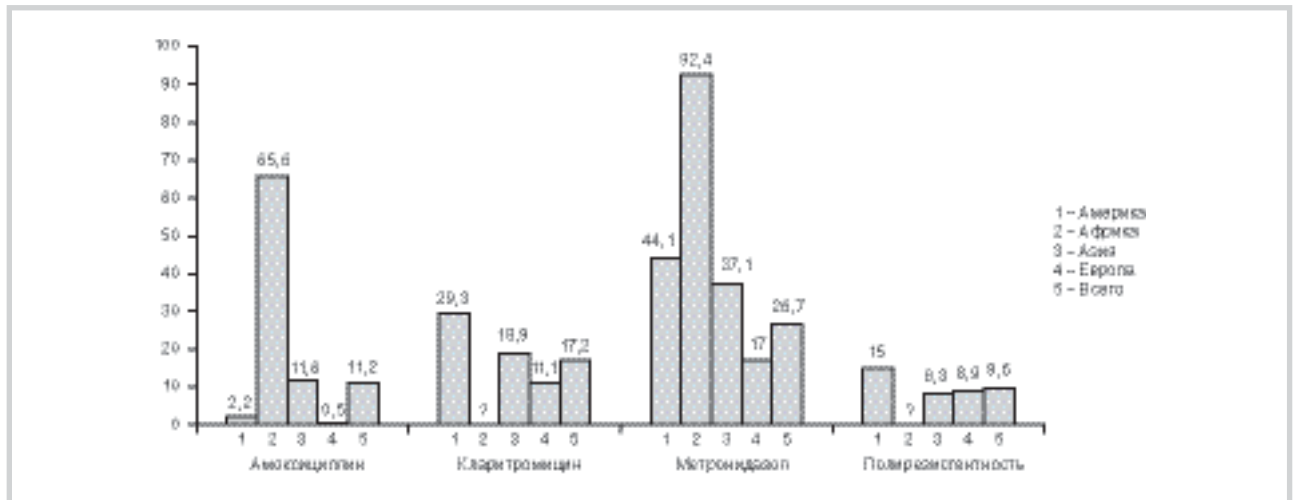
Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., дир. Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член-корр. РАМН

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Баркалова Елена Вячеславовна — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; тел.: +7(905)524-2553; e-mail: dna-mit8@mail.ru



Резистентность *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам первого ряда ЭТ в мире [12].

Резистентность *H. pylori* к базовым антибиотикам, используемым в схемах первого ряда ЭТ, имеет наиболее высокую клиническую значимость. Согласно данным систематического обзора V. De Francesco и соавт. [12] проблема резистентности наиболее остро стоит по отношению к метронидазолу и кларитромицину, в то время как резистентность к амоксициллину остается на низком уровне в большинстве регионов мира (см. рисунок) [12]. В свою очередь большинством исследователей отмечено, что резистентность к кларитромицину имеет более высокую клиническую значимость по сравнению с резистентностью к метронидазолу [14].

Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. Так, общая резистентность к кларитромицину в этой части света увеличилась с 9% (1998 г.) до 17,6% (2008—2009 гг.) [12, 15, 16]. В Российской Федерации реальный уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину неизвестен, 10 лет назад он приближался, но не превышал рубеж 20% [17].

Резистентность *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол и тинидазол) имеет довольно широкие географические границы. Наиболее высокие показатели резистентности выявлены в странах Африки — 92,4% (при 95% доверительном интервале — ДИ от 88,4 до 96,3%), а низкие в Европе — 17% (при 95% ДИ от 15,5 до 18,5%) [12]. В Российской Федерации показатели резистентности к метронидазолу, по данным Российской группы по изучению *H. pylori*, стабилизировались в 2001 г. на высоком уровне 55% [17].

До сих пор в мире не идентифицировано роста резистентности *H. pylori* к амоксициллину, что оставляет его наиболее важным элементом в схемах ЭТ [12, 14].

Последовательность схем ЭТ в рамках IV Маастрихтского соглашения. В соответствии с IV Маастрихтским соглашением основное внимание при выборе схемы должно быть обращено на данные о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в регионе, так как рост резистентности микроорганизма к данному антибиотику напрямую связывают со снижением эффективности стандартных схем ЭТ [6, 12, 14, 18]. Базисными начальными схемами ЭТ являются протоколы первого ряда, в случае их неэффективности регламентируется переход на схемы второго ряда без определения антибиотикорезистентности (см. таблицу) [6, 18].

ЭТ первого ряда. Трехкомпонентная терапия (ТКТ). В регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (менее 20%) в качестве ЭТ первого ряда регламентируется ТКТ, включающая ИПН, кларитромицин и амоксициллин/метронидазол. При этом замена амоксициллина метронидазолом не дает преимуществ, так как эффективность указанных антибиотиков в схе-

мах ТКТ рассматривается как эквивалентная [6, 7, 18]. Однако высокий уровень устойчивости к метронидазолу делает необоснованным широкое применение данного препарата в схемах ТКТ в России. Тем не менее ТКТ с метронидазолом может использоваться у пациентов с аллергией на производные пенициллина в регионах с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину [6, 10].

Схема ТКТ остается одной из самых востребованных во всем мире. Однако за последнее десятилетие эффективность данной схемы резко снизилась, и в регионах с высокой распространенностью резистентных к кларитромицину штаммов в популяции ее эффективность редко превышает 80% [9, 19, 20].

Тем не менее в ряде последних исследований отмечается достаточный уровень эрадикации при применении ТКТ. Так, по данным J. Gisbert и соавт. [21], эффективность ТКТ в Испании за 10 лет (1997—2008) не снизилась и составила 80%. В Южной Корее в одноцентровом ретроспективном исследовании J. Yoon и соавт. [22] не выявлено отрицательной динамики эффективности 14-дневной ТКТ на протяжении 10 лет (2000—2010). Эффективность данной схемы варьировала от 83,3 до 90,5%. В многоцентровом исследовании, выполненном в Японии (2012), также получены данные о достаточной эффективности 7-дневного курса ТКТ, которая составила 80,7%, при этом частота побочных явлений оказалась на минимальном уровне (4,4%) [23]. В целом эти данные подтверждают актуальность широкого применения трехкомпонентной схемы ЭТ во многих частях света.

Четырехкомпонентная терапия (ЧКТ) на основе препаратов висмута. ЧКТ на основе препаратов висмута (ИПН + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) рекомендуется в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (более 20%) в качестве ЭТ первого ряда. Данная схема также целесообразна для применения в качестве альтернативы ТКТ в регионах с низкой распространенностью резистентных к кларитромицину штаммов, а также у пациентов с аллергией на производные пенициллина [6, 10, 18].

В исследовании M. Doge и соавт. [24] ЧКТ на основе препаратов висмута оказалась высокоэффективной: 95 и 94% для 14- и 10-дневного протокола соответственно. В Китае, по данным M. Хи и соавт. [25], 7-дневная ЧКТ с препаратом висмута была на 15% эффективней аналогичной по длительности ТКТ. Тем не менее стоит отметить, что оптимальная длительность этого протокола ЭТ не определена и, скорее всего, индивидуальна для различных регионов мира, хотя наиболее исследованными являются 10- и 14-дневная схема [8].

ЧКТ без препаратов висмута. В ряде стран, например во Франции, препараты висмута запрещены, поэтому как альтернативу ЭТ первого ряда в регионах с высокой резистентностью *H.*

Схемы ЭТ вызванной *H. pylori* инфекции, регламентированные IV Маастрихтским соглашением (Флоренция, 2010) [6]

ЭТ	Регионы с низким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину	Регионы с высоким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину
Первый ряд	ИПН + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол ЧКТ на основе препаратов висмута	ЧКТ на основе препаратов висмута ЧКТ без препаратов висмута Последовательная терапия
Второй ряд	ЧКТ на основе препаратов висмута ИПН + левофлоксацин + амоксициллин	ИПН + левофлоксацин + амоксициллин
Третий ряд	Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности <i>H. pylori</i> к антибиотикам	
Схемы при аллергии на производные пенициллина	ИПН + кларитромицин + метронидазол «Терапия спасения» ИПН + кларитромицин + левофлоксацин	ЧКТ на основе препаратов висмута

Расшифровка протоколов ЭТ:
 ЧКТ на основе препаратов висмута — ИПН + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат;
 ЧКТ без препаратов висмута — ИПН + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол;
 последовательная терапия — ИПН + амоксициллин (первые 5 дней), ИПН + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней)

Примечание. ЧКТ — четырехкомпонентная терапия; ИПН — ингибитор протонного насоса.

pylori к кларитромицину стоит рассматривать ЧКТ, не содержащую препаратов висмута (ИПН + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол) [6]. По мнению ряда авторов, данный протокол ЭТ является одним из наиболее многообещающих в контексте роста антибиотикорезистентности [8, 26, 27]. Недавно выполненный J.P. Gisbert и соавт. [27] метаанализ, объединяющий данные 19 исследований (2090 пациентов), продемонстрировал высокую эффективность этой схемы на уровне 88%. В исследовании, проведенном в Японии (2012), эффективность 7-дневной ЧКТ без препаратов висмута составила 94,9% по сравнению с 68,3% 7-дневной ТКТ. При этом частота возникновения побочных эффектов достоверно не различалась между этими схемами [28].

Последовательная терапия. В настоящее время последовательная ЭТ (первые 5 дней ИПН + амоксициллин, последующие 5 дней ИПН + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) — одна из наиболее изучаемых схем ЭТ во всем мире. Во многом такой интерес мировой медицинской общественности продиктован высокой эффективностью последовательной терапии [8, 10, 18]. В рамках IV Маастрихтского соглашения данный протокол ЭТ регламентируется в качестве альтернативной схемы первого ряда в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [6].

В серии клинических исследований, проведенных в Италии и Испании (2003—2007), в каждое из которых входили не менее 100 пациентов, последовательная ЭТ дала очень многообещающие результаты с уровнем эрадикации от 91 до 95% [29—31]. По результатам более современных исследований, эффективность последовательной терапии доказана во многих регионах мира. Так, в Израиле в исследовании Н. Schmilovitz-Weiss и соавт. [32] эффективность последовательной терапии составила 95,8%. В Южной Корее в исследовании Y. Kim и соавт. [33] эффективность 10-дневной последовательной терапии составила 92,6% по сравнению с 85% 14-дневной ТКТ без различий по частоте побочных явлений. Сходные данные получены в Тайване в исследовании F. Tsay и соавт. [34], в котором эффективность последовательной терапии была на 13% выше ТКТ с сопоставимой частотой побочных явлений. Эти результаты подтверждаются недавним систематическим обзором V. Kate и соавт. [35], в рамках которого анализировались результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности последовательной и трехкомпонентной схемы ЭТ. Так, более высокая эффективность последовательной терапии отмечена в 12 исследованиях, в 4 не выявлено достоверных различий между двумя протоколами, и только в 1 исследовании ТКТ была эффективнее последовательной [35].

ЭТ второго ряда. ЧКТ на основе препаратов висмута. Для регионов с низкой распространенностью резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* терапией второго ряда согласно IV Маастрихтскому соглашению при неэффективности ТКТ первого ряда является ЧКТ на основе препаратов висмута [6]. Стоит отметить, что в качестве терапии второго ряда данная схема неэффективна в 5—63% случаев [36, 37]. Низкие результаты могут быть обусловлены высокой распространенностью резистентных штаммов к метронидазолу, а также коротким курсом терапии (7 дней) [38]. В связи с этим рекомендуется учитывать последние факторы при назначении данной схемы в качестве ЭТ второго ряда.

ТКТ с левофлоксацином. В регионах с высокой распространенностью резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, согласно IV Маастрихтскому соглашению терапией второго ряда при неэффективности ЧКТ первого ряда является ТКТ с левофлоксацином (ИПН + амоксициллин + левофлоксацин) [6, 18].

Стоит отметить, что ТКТ с левофлоксацином достаточно эффективна и при использовании в качестве терапии первого ряда [8, 10]. Так, по данным M. Berning и соавт. [39], этот протокол обеспечивает эффективную эрадикацию в 72—96% случаев. Однако экспертный совет IV Маастрихтского соглашения предостерегает использовать ТКТ с левофлоксацином в качестве терапии первого ряда с учетом растущего уровня резистентности к левофлоксацину, который в будущем может поставить под угрозу эффективность данного протокола [6].

Использование ТКТ с левофлоксацином в качестве ЭТ второго ряда демонстрирует обнадеживающие результаты. Так, по данным в метаанализа J. Gisbert и соавт. [40], данный протокол обеспечивает более высокий уровень эрадикации по сравнению с ЧКТ на основе препаратов висмута (81 и 70% соответственно) после неэффективности схемы классической ТКТ. Два рандомизированных контролируемых исследования в Тайване (2006) и Гонконге (2009) показали, что ТКТ с левофлоксацином сопоставима по эффективности с ЧКТ на основе препаратов висмута при применении в качестве ЭТ второго ряда [41, 42].

Вместо левофлоксацина в схеме трехкомпонентной ЭТ теоретически могут быть использованы и другие фторхинолоны. Так, в исследовании S. Miehke и соавт. [43] применение ТКТ с моксифлоксацином в качестве терапии второго ряда позволило добиться 78,9 и 95% эффективности при 7- и 14-дневных курсах соответственно.

ЭТ третьего ряда. В настоящее время в европейских рекомендациях отсутствуют стандартные схемы терапии в случае неэффективности ЭТ второго ряда [38]. Согласно документам IV Маастрихтского соглашения рекомендуется выбор терапии на

основании определения индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [6]. Тем не менее методы определения чувствительности микроорганизма еще широко не вошли в клиническую практику. В свою очередь чувствительность культуральных методов исследования обычно не превышает 60% [44]. Кроме того, чувствительность, выявленная *in vitro*, не всегда соответствует таковой *in vivo*. Ввиду этого несколько эмпирических схем ЭТ третьего ряда предложены для лечения рефрактерной инфекции *H. pylori*.

10-Дневная ЧКТ, включающая ИПН, амоксициллин, левофлоксацин и препарат висмута, позволяет достичь 84% эрадикации у пациентов, не ответивших на ТКТ и ЧКТ на основе препаратов висмута [45].

Протокол 14-дневной ЭТ с рифабутином (ИПН + амоксициллин + рифабутин) в качестве терапии третьего ряда позволяет добиться эффективности в 66% случаев [46]. Однако терапия рифабутином может быть ассоциирована с миелотоксичностью, лейкопенией и тромбоцитопенией [47].

Другой потенциально эффективной схемой ЭТ третьего ряда может являться схема ЧКТ с фуразолидоном (ИПН + висмута трикалия дицитрат + фуразолидон + тетрациклин). Данный 7-дневный протокол продемонстрировал высокую эффективность (90%) в ЭТ третьего ряда [48].

Альтернативные схемы ЭТ. Схема LOAD. Схема LOAD (ИПН, левофлоксацин, нитазоксанид и доксициклин) представляет собой наиболее изучаемый протокол ЭТ в США, демонстрирующий высокий уровень эрадикации *H. pylori* (90%) [10]. По данным P. Vasu и соавт. [49], эффективность схемы LOAD составляет 90 и 88,9% при использовании 10- и 7-дневной терапии соответственно по сравнению с 73,3% 10-дневной стандартной ТКТ. В России нитазоксанид не зарегистрирован, ввиду чего перспективы применения данной схемы в нашей стране пока неясны.

Гибридная схема. P. Hsu и соавт. [50] сообщили о новой концепции ЭТ, так называемой гибридной схеме (первые 7 дней ИПН + амоксициллин, последующие 7 дней ИПН + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). Среди 117 пациентов успешная эрадикация достигнута у 99,1%. Побочные эффекты наблюдались у 14,5%. Важно отметить, что новая схема терапии высокоэффективна в отношении резистентных штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину и метронидазолу [50]. Результаты одного исследования при всей показательности требуют дальнейшего изучения гибридной схемы ЭТ в различных популяциях для оценки перспектив широкого внедрения данного протокола в клиническую практику.

Китайские исследователи H. Ma и J. Wang [51] предложили альтернативную ЧКТ без препаратов висмута (ИПН + амоксициллин + левофлоксацин + фуразолидон) в качестве терапии первого ряда. Согласно полученным данным применение данной схемы в течение 7 дней ассоциировано с более высокой частотой эрадикации по сравнению с эквивалентной по длительности трехкомпонентной схемой ЭТ: 94,3 и 73% соответственно. Однако частота побочных эффектов была выше в экспериментальной группе (почти в 2 раза), тем не менее нежелательные явления носили легкий характер и отмены терапии не требовалось [51].

Актуальные и перспективные возможности оптимизации ЭТ. Вопросы дополнительной оптимизации схем ЭТ остаются нерешенными. В клинической практике наиболее доступными мето-

дами повышения эффективности ЭТ являются пролонгация протокола ЭТ, применение высоких доз ИПН, включение препарата висмута в состав схемы [6, 7, 10, 38].

В IV Маастрихтском соглашении на основе анализа исследований определено, что пролонгация ТКТ с 7 до 10–14 дней повышает уровень эрадикации в среднем на 5% [6]. В свою очередь в недавнем исследовании S. Karatapanis [52] эффективность ТКТ при ее пролонгации с 7 до 14 дней увеличивалась на 15,7%.

Назначение ИПН в высоких дозах (2 раза в сутки) повышает эффективность классической ТКТ на 6–10% [6, 7, 53, 54]. При этом максимальный эффект достигается в случае применения наиболее современных ИПН: рабепразола и эзомепразола [53].

Другой доступный метод повышения эффективности схем ЭТ — включение препаратов висмута в их состав. В настоящее время существуют успешные работы по включению препаратов висмута не только в схемы ТКТ, но и в последовательную ЭТ [7, 10, 55].

Адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы ЭТ является полем для активных клинических исследований [1, 10, 38, 56]. В некоторых работах показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* [57]. Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., а также *Bifidobacterium lactis* и *bifidum* [56]. Несколько метаанализов (2009, 2010, 2013) демонстрируют, что добавление перечисленных пробиотиков в стандартные схемы ЭТ увеличивает частоту эрадикации, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с ЭТ, особенно диареей и нарушениями вкуса [58–60].

Данные о терапевтическом преимуществе применения витаминов с антиоксидантной активностью (E и C) в качестве вспомогательных средств ЭТ противоречивы [10]. Согласно метаанализу G. Li и соавт. [61] в настоящее время недостаточно имеющихся данных, чтобы сделать однозначный вывод об эффективности этих средств в рамках лечения инфицированных *H. pylori* из-за малых выборок и недостаточного методологического качества исследований.

Перспективы прорыва в области лечения инфекции *H. pylori* связаны с новыми антибактериальными препаратами. В настоящее время зарегистрировано несколько патентов потенциальных молекул, оказывающих прямой бактерицидный эффект на *H. pylori in vitro*. При этом некоторые из них эффективны даже по отношению к штаммам бактерии, резистентным к кларитромицину и метронидазолу. Однако до реальных клинических испытаний данных молекул еще далеко [8].

Заключение. Эффективность стандартной трехкомпонентной схемы ЭТ снижается во всем мире, главным образом данная негативная тенденция является следствием увеличения распространенности первичной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Таким образом, лечение больных с инфекцией *H. pylori* в клинической практике становится все более трудной задачей, ведь все большему числу пациентов требуется более 2 раз терапевтических режимов подряд. В качестве терапии первого ряда обнадеживающие результаты демонстрируют схемы последовательной ЭТ, а также ЧКТ без препаратов висмута, которые со временем могут занять более важное место в структуре антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25 (3): 337–344.
2. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 1–8.
3. Shmueli H., Katicic M., Filipce Kanizaj T., Niv Y. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 22–25.
4. Huang X., Qu X., Yan W. et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010; 86 (1015): 272–278.
5. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113 (6): 1231–1240.

6. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.*; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 (7): 646–664.
7. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол, колопроктол* 2012; 1: 87–89.
8. *De Francesco V., Jerardi E., Hassan C., Zullo A.* Helicobacter pylori therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3 (4): 68–73.
9. *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.
10. *Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C.* Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 36–42.
11. *Megraud F.* H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374–1384.
12. *De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al.* Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19 (4): 409–414.
13. *Elviss N.C., Owen R.J., Breathnach A. et al.* Helicobacter pylori antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000. *J Med Microbiol* 2005; 4: 567–574.
14. *Pajares García J.M., Pajares-Villarroya R., Gisbert J.P.* Helicobacter pylori infection: antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99 (2): 63–70.
15. *Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al.* European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820–823.
16. *Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al.* Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62 (1): 34–42.
17. *Кудрявцева Л.В.* Состояние антибиотикорезистентности Helicobacter pylori в России. *Экспер клин гастроэнтерол* 2003; 3: 4–5.
18. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др.* Современные аспекты диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Мед совет* 2012; 8: 10–19.
19. *Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y.* Optimal therapy for Helicobacter pylori infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 79–88.
20. *Gisbert J.P., Pajares R., Pajares J.M.* Evolution of Helicobacter pylori therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl. 2): 50–58.
21. *Gisbert J.P., Calvet X.* Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (11): 1255–1268.
22. *Yoon J.H., Baik G.H., Sohn K.M. et al.* Trends in the eradication rates of Helicobacter pylori infection for eleven years. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (45): 6628–6634.
23. *Fujioka T., Aoyama N., Sakai K. et al.* A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47 (3): 276–283.
24. *Dore M.P., Farina V., Cuccu M. et al.* Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. *Helicobacter* 2011; 16 (4): 295–300.
25. *Xu M.H., Zhang G.Y., Li C.J.* Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011; 40 (3): 327–331.
26. *Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G.* Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14 (2): 109–118.
27. *Gisbert J.P., Calvet X.* Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 23–34.
28. *Yanai A., Sakamoto K., Akanuma M. et al.* Non-bismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: A randomized study in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3 (1): 1–6.
29. *Hassan C., De Francesco V., Zullo A. et al.* Sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 641–646.
30. *Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. et al.* Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterol* 2005; 129: 1414–1419.
31. *Delgado J., Bujanda L., Gisbert P. et al.* Effectiveness of a 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Gastroenterology* 2007; 132: A112.
32. *Schmilovitz-Weiss H., Shalev T., Chechoulin Y. et al.* High eradication rates of Helicobacter pylori infection following sequential therapy: the Israeli experience treating naïve patients. *Helicobacter* 2011; 16 (3): 229–233.
33. *Kim Y.S., Kim S.J., Yoon J.H. et al.* Randomized clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (9): 1098–1105.
34. *Tsay F.W., Tseng H.H., Hsu P.I. et al.* Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (3): 498–503.
35. *Kate V., Kalayarsan R., Ananthakrishnan N.* Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for helicobacter pylori eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs* 2013; 73 (8): 815–824.
36. *Wu D.C., Hsu P.I., Tseng H.H. et al.* Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 180–185.
37. *Gisbert J.P.* «Rescue» regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5385–5402.
38. *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 (35): 3971–3975.
39. *Berning M., Krasz S., Miehke S.* Should quinolones come first in Helicobacter pylori therapy? *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4 (2): 103–114.
40. *Gisbert J.P., Morena F.* Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 35–44.
41. *Wong W.M., Gu Q., Chu K.M. et al.* Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 421–427.
42. *Kuo C.H., Hu H.M., Kuo F.C. et al.* Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1017–1024.

43. *Miehlke S., Krasz S., Schneider-Brachert W. et al.* Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011; 16 (6): 420–426.
44. *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 (7): 893–900.
45. *Hsu P.I., Wu D.C., Chen A. et al.* Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (6): 404–409.
46. *Gisbert J.P., Calvet X., Bujanda L. et al.* «Rescue» therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003; 8 (2): 90–94.
47. *Apseloff G.* Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (6): 591–592.
48. *Treiber G., Ammon S., Malfertheiner P., Klotz U.* Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7 (4): 225–231.
49. *Basu P.P., Rayapudi K., Pacana T. 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 (11): 1970–1975.
50. *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 (2): 139–145.
51. *Ma H.J., Wang J.L.* Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (6): 931–935.
52. *Karatapanis S., Georgopoulos S.D., Papastergiou V. et al.* 7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74 (3): 407–412.
53. *Villoria A.* Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 546–547.
54. *Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В.* Двойные дозы ингибиторов протонной помпы — путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первого ряда. *Леч дело* 2012; 1: 36–42.
55. *Yugun A., Ozel A.M., Sivri B. et al.* Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Helicobacter* 2012; 17 (6): 486–490.
56. *Kuo C.H., Kuo F.C., Hu H.M. et al.* The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 168361.
57. *Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al.* In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (11): 3156–3161.
58. *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.
59. *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 (9): 1069–1079.
60. *Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y.* Meta-Analysis of the Efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 (1): 25–32.
61. *Li G., Li L., Yu C., Chen L.* Effect of vitamins C and E supplementation on *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2011; 106 (11): 1632–1637.

Поступила 03.07.2013