

Российское научное медицинское общество терапевтов

Научное общество гастроэнтерологов России

Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Тряпышко А.А.

**VII национальные рекомендации по диагностике и
лечению заболеваний, ассоциированных с
Helicobacter pylori
(VII Московские соглашения)**

(для специалистов первичного звена: врач-терапевт, врач-терапевт
участковый, врач общей практики (семейный врач))

для врачей-специалистов: врач-гастроэнтеролог, врач-кардиолог, врач-
невролог)

методические рекомендации

Проект

2021

Сведения об авторах:

Лазебник Л.Б. – президент научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор

Бордин Д.С. – доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ имени А.С. Логинова, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист–гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор

Дехнич Н.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент

Козлов Р.С. – доктор медицинских наук, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, профессор, член-корр. РАН

Тряпышко А.А. – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Аннотация.

Настоящие рекомендации предназначены для специалистов первичного звена здравоохранения: врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-гастроэнтерологов и включают изложение основных требований по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

Основной материал пособия представлен адаптированными разделами из современных клинических рекомендаций профильных обществ по заболеваниям, ассоциированными с *H. pylori*.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Эпидемиология инфекции <i>H. pylori</i>	5
Особенности заражения <i>H. pylori</i> и реинфекции.....	5
Необходимость эрадикации <i>H. pylori</i>	5
Показания к диагностике и лечению инфекции <i>H. pylori</i>	5
Методы диагностики инфекции <i>H. pylori</i>	6
Контроль эффективности эрадикации <i>H. pylori</i>	7
Схемы эрадикации <i>H. pylori</i>	8
Дифференцированное применение ИПП	13
Алгоритм диагностики и лечения инфекции <i>H. pylori</i> у взрослых.....	15
<i>H. pylori</i> и НПВП-ассоциированные повреждения ЖКТ.....	16
Методы диагностики НПВП-гастропатии.....	16
Медикаментозное лечение НПВП-гастропатии.....	17
<i>H. pylori</i> и MALT-лимфома.....	18
<i>H. pylori</i> и кишечная метаплазия.....	18
<i>H. pylori</i> и внежелудочные заболевания.....	19
Библиография.....	20

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК — ацетилсалициловая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИПП — ингибитор протонной помпы

ПЦР — полимеразная цепная реакция

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Эпидемиология инфекции *H. pylori*

H. pylori вызывает хронический активный гастрит у всех инфицированных. Инфекция *H. pylori* ассоциирована с язвенной болезнью, MALT-лимфомой желудка и раком желудка. Имеются данные, связывающие *H. pylori* с развитием необъяснимой железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицитом витамина В₁₂. Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции *H. pylori*. Ее обнаруживают у 65–92% взрослого населения, у 29% детей в возрасте 5–10 лет и у 56% подростков в возрасте 11–14 лет. Распространённость *H. pylori* среди медицинских работников составляет 55–71%. Вместе с тем, в последние годы отмечается снижение распространенности *H. pylori*.

Особенности заражения *H. pylori* и реинфекции

Главным резервуаром для передачи инфекции являются *H. pylori*-позитивные индивидуумы. Основной путь передачи – внутрисемейный. Заражение чаще происходит в детском возрасте. Возбудитель передается преимущественно фекально-оральным путем. Распространенность *H. pylori* во многом определяется уровнем гигиены, скученностью проживания, доступностью центрального водоснабжения и канализации.

Первичное заражение взрослых или реинфицирование после успешной эрадикации *H. pylori* происходит редко. В развитых странах ежегодно инфицируется в среднем 0,3-0,7% взрослого населения, в развивающихся странах – 2,8-11,5%. Внутрисемейная передача *H. pylori* играет важную роль в реинфицировании, если лечение проводится только у одного члена семьи.

Необходимость эрадикации *H. pylori*

Своевременная эрадикация *H. pylori* излечивает хронический гастрит, предотвращает развитие предраковых изменений слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия) и рака желудка. Развитие более чем 90% случаев некардиального рака желудка обусловлено *H. pylori*, поэтому предотвратимо. Эрадикация хеликобактерной инфекции у всех членов семьи предотвращает прогрессирование хронического гастрита и прерывает распространение возбудителя последующему поколению.

Показания к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*

Эрадикация *H. pylori* должна быть предложена всем инфицированным лицам. Показанием к диагностике являются:

- диспепсия неуточнённая;

- хронический гастрит, в том числе гиперпластический и атрофический;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- MALT-лимфома желудка;
- перенесенное хирургическое или эндоскопическое вмешательство по поводу злокачественных или доброкачественных новообразований желудка;
- НПВП-гастропатия, необходимость длительного приема НПВП, аспирина, прямых оральных антикоагулянтов или антитромботических препаратов;
- необходимость длительного приема ИПП;
- аутоиммунная тромбоцитопения;
- железодефицитная анемия неустановленного генеза;
- дефицит витамина В₁₂;
- наличие больных раком желудка в семье и близком окружении;
- желание пациента обследоваться.

Методы диагностики инфекции *H. pylori*

1. Биохимические методы:

1.1. Быстрый уреазный тест (чувствительность 61–95%, специфичность 92%) – определение активности уреазы в биоптате слизистой оболочки желудка. Положительный результат теста позволяет назначить лечение. Отрицательный – не позволяет исключить инфекцию *H. pylori*.

1.2. ¹³C-уреазный дыхательный тест (чувствительность 96%, специфичность 93%) является лучшим способом первичной диагностики *H. pylori* и оценки эффективности антихеликобактерной терапии.

2. Морфологические методы:

2.1. Гистологический метод (чувствительность 90–95%, специфичность 88–95%) – выявление *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Метод позволяет определить степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Для гистологической оценки *H. pylori*-ассоциированного гастрита рекомендуется взятие двух биоптатов из антрального отдела желудка и двух биоптатов из тела желудка. Дополнительная биопсия из угла желудка рекомендуется для диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Исследование 1-2 биоптатов может сопровождаться ложноотрицательным результатом при гистологическом исследовании, поэтому отрицательный результат теста не позволяет исключить наличие *H. pylori*.

3. **Бактериологический метод** с выделением чистой культуры и определением чувствительности к антимикробным лекарственным препаратам.

4. **Иммунологические методы:**

4.1. Выявление антигена *H. pylori* в кале (чувствительность 92%, специфичность 94%).

4.2. Валидизированный серологический тест с определением антител к *H. pylori* класса IgG в крови. Может использоваться для неинвазивного выявления *H. pylori* у ранее нелеченых больных, в том числе при состояниях, сопровождающихся снижением степени обсеменённости *H. pylori* в слизистой оболочке желудка (приём ИПП, H₂-блокаторов, препаратов висмута, антибиотиков, желудочно-кишечное кровотечение, атрофический гастрит). Не может использоваться для оценки эффективности эрадикации.

5. **Молекулярно-генетические методы:** полимеразная цепная реакция (ПЦР) гастробиоптатов для диагностики возбудителя и выявления молекулярно-генетических особенностей штаммов *H. pylori*, определяющих их чувствительность к антибиотикам.

Предпочтительными методами диагностики инфекции *H. pylori* являются ¹³C-уреазный дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале, при проведении ЭГДС – быстрый уреазный тест биоптатов антрального отдела и тела слизистой оболочки желудка и/или гистологическое исследование 2 биоптатов антрального отдела и 2 биоптатов тела слизистой оболочки желудка.

При текущем приеме ИПП могут быть получены ложноотрицательные результаты вышеуказанных диагностических тестов, поэтому рекомендуется отменить ИПП не менее чем за 2 недели до проведения диагностических мероприятий. Антибиотики и препараты висмута следует отменить не менее чем за 4 недели до выполнения обследования. Для повышения диагностической надежности необходимо использовать как минимум 2 метода.

Контроль эффективности эрадикации *H. pylori*

Предпочтительными методами контроля эффективности антихеликобактерной терапии являются ¹³C-уреазный дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале, которые проводятся не ранее чем через 4 недели после окончания лечения. При невозможности применения неинвазивных методов диагностики целесообразно гистологическое исследование не менее чем 2 биоптатов из антрального отдела и 1 биоптата из тела слизистой оболочки желудка. Быстрый уреазный тест не рекомендуется для контроля успешности антихеликобактерной терапии. Серологический метод не может использоваться для оценки эффективности эрадикации.

Схемы эрадикации *H. pylori*

Выбор варианта лечения определяется чувствительностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, а также данными о локальной эффективности схем терапии.

Стандартная тройная терапия с кларитромицином может быть назначена в регионах, где резистентность *H. pylori* к кларитромицину менее 15%. Применение метронидазола вместо амоксициллина в составе стандартной тройной терапии с кларитромицином сопровождается снижением эффективности эрадикации *H. pylori* из-за высокой распространённости резистентных штаммов к метронидазолу (более 40%), что ограничивает использование данной схемы в настоящее время. Квадротерапия с висмутом и сочетанная терапия рекомендуются в регионах, где резистентность *H. pylori* к кларитромицину более 15%.

Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori* в России изучена не во всех регионах. Однако имеющиеся данные демонстрируют межрегиональные и динамические различия чувствительности *H. pylori* к основным антимикробным компонентам схем терапии. По данным 2020 года, показатель обобщённой устойчивости *H. pylori* к кларитромицину свидетельствует о низкой резистентности в России и позволяет рассматривать стандартную тройную схему эрадикационной терапии в качестве терапии первой линии. Однако широкое применение макролидов при лечении COVID-19 могло привести к значимому росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Данные многоцентрового исследования «Hp-EuReg» свидетельствуют об утрате эффективности стандартной тройной терапии, если данную схему не усиливать препаратом висмута. Кроме того, в России выявляется высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину до 20%.

Город	Годы	% резистентности к кларитромицину	Исследователи
Москва	1996	0	Кудрявцева Л.В.
Москва	1997	8	Кудрявцева Л.В.
Москва	2001	13,8	Кудрявцева Л.В.
Москва	2005	19,3	Кудрявцева Л.В.
Москва	2012	14,5	Лазебник Л.Б.
Москва	2020	10,9	Маев И.В.
Санкт-Петербург	2001	13,3	Кудрявцева Л.В.

Санкт-Петербург	2009	40	Барышникова Н.В.
Санкт-Петербург	2012	7,7	Саблин О.А.
Санкт-Петербург	2012	36,7	Жебрун А.Б.
Санкт-Петербург	2012	25	Захарова Н. В.
Санкт-Петербург	2014	25	Симаненков В.И
Санкт-Петербург	2020	22,3	Маев И.В.
Новосибирск	2012	6	Осипенко М.Ф.
Абакан	2001	0	Кудрявцева Л.В.
Республика Татарстан	2008	5,3	Поздеев О.К
Республика Татарстан	2013	8,4	Поздеев О.К
Казань	2007	15	Консолар М.З.
Казань	2012	12,9	Абдулхаков Р.А.
Казань	2020	10	Маев И.В.
Смоленск	2010	7,6	Дехнич Н.Н.
Смоленск	2015-2017	6,3	Дехнич Н.Н.
Смоленск	2020	5,7	Маев И.В.

Первая линия антихеликобактерной терапии

Первый вариант. Один из ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке (омепразол 20-40 мг, лансопризол 30 мг, пантопризол 40 мг, эзомепразол 40 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней.

Висмут имеет синергетический эффект с антибиотиками, и преодолевает резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Кроме того, препарат висмута снижает частоту развития антибиотик-ассоциированной диареи. В регионах с неизвестной резистентностью к кларитромицину следует использовать тройную терапию, усиленную висмута трикалия дицитратом.

Использование высоких доз ИПП (двойная доза два раза в сутки) повышает эффективность антихеликобактерной терапии (оптимизированная тройная терапия).

Эзомепразол и рабепразол имеют преимущества в регионах с высокой распространенностью быстрых метаболизаторов. Предпочтительно использование ИПП, инструкция которых допускает использование двойных доз в схемах эрадикации.

Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне пребиотической или пробиотической терапии. Ряд мета-анализов РКИ показал эффективность определенных штаммов пробиотиков в повышении эффективности, переносимость терапии, и комплаенса больного: *Saccharomyces boulardii* в стандартной дозе в течение 14 дней, или *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648, или *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и/или *Bifidobacterium spp.*, и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 в течение одного месяца. Отмечен эффект пробиотиков, содержащих комбинацию ди-, олиго- и полисахаридов (фруктоолигосахариды, гуммиарабик, лактитол), в стандартных дозах в течение одного месяца.

Второй вариант (при аллергии к препаратам пенициллинового ряда, а также в регионах, где резистентность *H. pylori* к кларитромицину более 15%). Квадротерапия с висмутом: один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

Третий вариант (рекомендуется только в регионах, где резистентность *H. pylori* к кларитромицину более 15% или показана неэффективность стандартной тройной терапии). Сочетанная терапия: один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) в сочетании с метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней.

Четвертый вариант (рекомендуется только в ситуациях, при которых полноценная терапия невозможна – поливалентная аллергия к антибиотикам, сопутствующая патология гепатобилиарной системы или категорический отказ пациента от приема антибиотиков).

А. Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки (или 240 мг 2 раза в сутки) за 30-40 минут до приема пищи и на ночь в течение 28 дней.

Б. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке в сочетании с 30 % водным раствором прополиса (100 мл два раза в сутки натощак) в течение 14 дней.

В. «Pylopass™» 200 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней.

Вторая линия антихеликобактерной терапии

Проводится при отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии, но не ранее чем через 4 недели.

Первый вариант (квадротерапия с висмутом). Один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки), метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

Второй вариант. Один из ИПП в стандартной или двойной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней.

Висмут имеет синергетический эффект с антибиотиками, и преодолевает резистентность *H. pylori* к левофлоксацину.

Учитывая высокий уровень устойчивости *H. pylori* к левофлоксацину при выборе эмпирической терапии второй линии, предпочтение следует отдавать в пользу квадротерапии с висмутом.

Третья линия антихеликобактерной терапии

При отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

В случае невозможности определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, предлагается эмпирическая терапия третьей линии с учётом предшествующих схем лечения.

Эмпирическая терапия третьей линии		
<i>После неэффективной стандартной тройной терапии (первая линия) и квадротерапии с препаратом висмута (вторая линия)</i>	<i>После неэффективной стандартной тройной терапии или сочетанной терапии (первая линия) и терапии на основе левофлоксацина (вторая линия)</i>	<i>После неэффективной квадротерапии с препаратом висмута (первая линия) и терапии на основе левофлоксацина (вторая линия)</i>
ИПП в стандартной дозе 2 р/сут +левофлоксацин 500 мг 2 р/сут +амоксициллин 1000 мг 2 р/сут +висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут или 240 мг 2 р/сут 14 дней	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут +висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут +тетрациклин 500 мг 4 р/сут +метронидазол 500 мг 3 р/сут 14 дней	ИПП в стандартной дозе 2 р/сут +кларитромицин 500 мг 2 р/сут +амоксициллин 1000 мг 2 р/сут +висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут или 240 мг 2 р/сут или метронидазол 500 мг 2 р/сут 14 дней

Все компоненты в составе любой из приведенных схем антихеликобактерной терапии назначаются одновременно с учетом способа приема, указанного в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Особые указания

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки прием ИПП продолжается до 4-6 недель.

В целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата показана пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом до 8 недель, а также ребамипид 100 мг 3 раза в сутки до 8 недель.

Предполагается, что диагностика и антихеликобактерная терапия должна быть проведена всем родственникам первой линии лиц с диагностированным или пролеченным раком желудка.

Для снижения риска реинфицирования после успешной эрадикации *H. pylori* рекомендуется обследование на *H. pylori* среди всех членов семьи, живущих в одном доме.

Проведение эрадикации *H. pylori* беременным не показано, но диагностика этой инфекции и лечение целесообразны при планировании беременности.

При наличии у больного грибкового поражения органов пищеварения и *H. pylori* представляется целесообразным вначале проведение антимикотической терапии, а за тем – антихеликобактерной эрадикации, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Приверженность к антихеликобактерной терапии

Одной из причин неэффективности эрадикации *H. pylori* является плохое соблюдение пациентом режима лечения, что связано со сложностью и длительностью применения схемы, содержащей множество лекарственных препаратов, а также с возможным развитием нежелательных побочных реакций. В частности, недостатком квадротерапии с висмутом является необходимость ежедневного приема помимо других препаратов 20 таблеток тетрациклина, что не противоречит инструкции по применению лекарственного препарата и связано с низким содержанием тетрациклина в 1 таблетке.

Для повышения комплаентности антихеликобактерной терапии целесообразно дополнительно информировать пациентов о необходимости точного приема всех препаратов схемы, количество которых может превышать 10 таблеток и/или капсул в сутки.

При оптимизации результата антихеликобактерной терапии необходимо учитывать, что необоснованное снижение дозы и кратности приема лекарственных средств, входящих в схемы лечения, снижает вероятность достижения эрадикации инфекции, что может приводить к развитию рецидивов и осложнений, связанных с прогрессированием заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Дифференцированное применение ИПП

Генотип CYP2C19

Генотип CYP2C19 влияет на результаты эрадикации *H. pylori*. Пациенты с высокой активностью изофермента CYP2C19 (ультрабыстрые и быстрые метаболизаторы) имеют риск терапевтической неудачи применения ИПП в составе антихеликобактерной терапии и нуждаются в повышении их дозы. Как альтернативу следует рассмотреть применение ИПП с меньшей зависимостью от метаболизма CYP2C19, такие как рабепразол или эзомепразол.

Клопидогрел

ИПП и клопидогрел метаболизируются по одному и тому же пути цитохрома P450 (CYP2C19), что может приводить к снижению уровня активного клопидогрела в кровотоке и, следовательно, его активности, что в конечном итоге приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений. Следует избегать при одновременном приеме с клопидогрелом омепразола и эзомепразола, являющимися мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19. Если ИПП должны приниматься с клопидогрелом, следует принимать ИПП с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол или рабепразол.

НПВП и аспирин

Среди НПВП субстратами CYP2C9 являются: производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота), бутилпиразолидины (фенилбутазон), производные уксусной кислоты (ацеклофенак, диклофенак, индометацин, кеторолак, этодолак), оксикамы (лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, теноксикам), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, напроксен), «коксибы» (парекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб). Диклофенак, мелоксикам, ибупрофен, парацетамол, нимесулид, «коксибы» являются субстратами CYP3A4. Ингибиторы протонной помпы ингибируют CYP2C9 и CYP3A4, и могут увеличивать концентрации вышеуказанных препаратов с вероятной индивидуальной клинической значимостью подобного лекарственного взаимодействия.

Ингибиторная активность в отношении этих изоферментов различается у разных ИПП. В таблице приведены значения констант ингибирования (K_i^*) ИПП. Лансопразол обладает наименьшей способностью ингибировать CYP3A4, в то время как эзомепразол в наименьшей степени способен ингибировать CYP2C9.

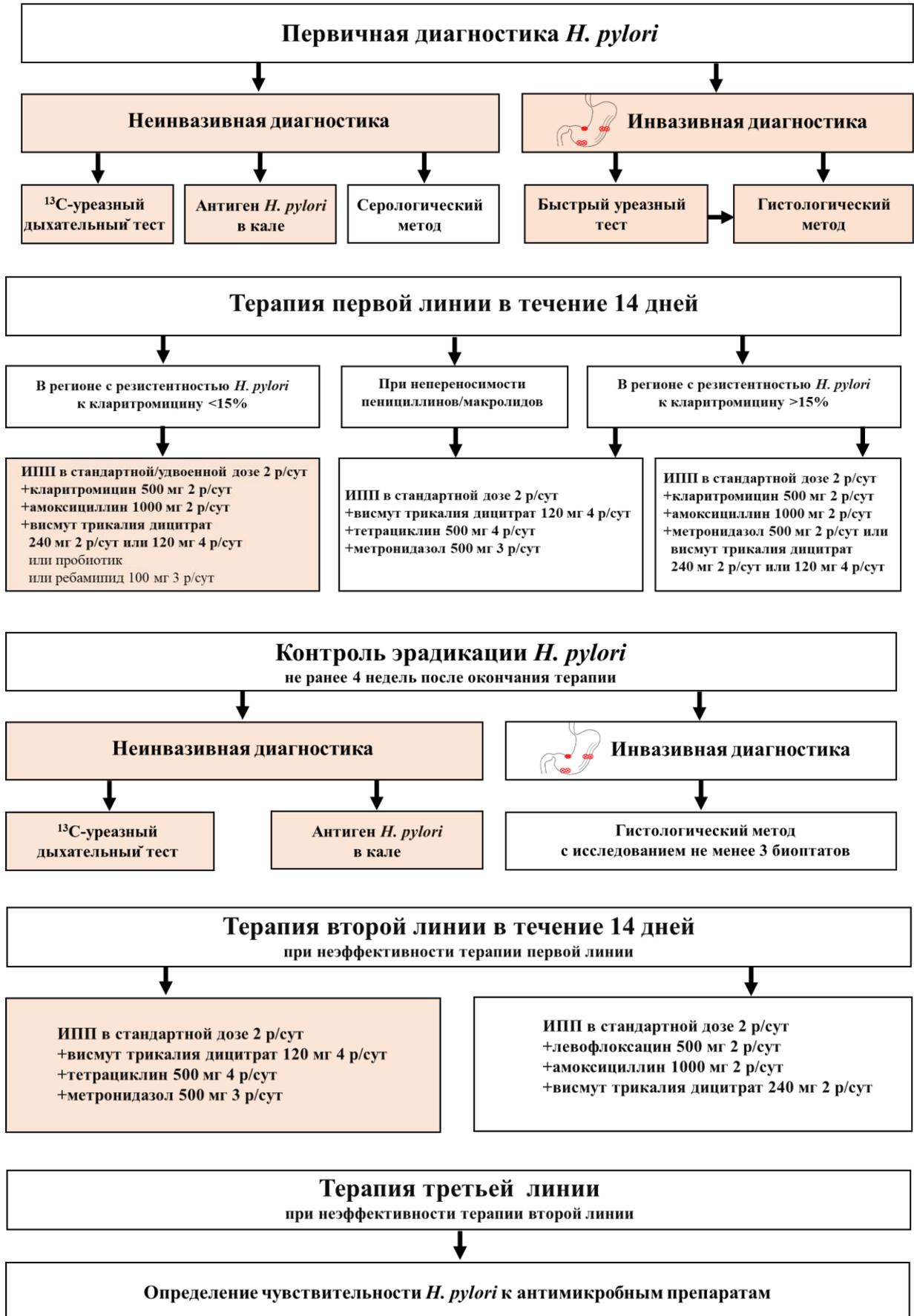
Значения констант ингибирования ИПП (K_i^*) для CYP2C9 и CYP3A4		
Препарат ИПП	K_i (мкМ)	
	CYP2C9	CYP3A4
Лансопразол	21	200
Рабепразол	51	51
Эзомепразол	82	47
Омепразол	16	42
Пантопразол	6	22

**Примечание:* K_i – концентрация препарата, которой достаточно для блокады половины представленных ферментов.

Выбор ИПП у пожилых

Потенциальный вред терапии ИПП у пожилых связан с возможными лекарственными взаимодействиями. Назначение ИПП пожилым пациентам, принимающим аспирин и/или антикоагулянты, уменьшит риск желудочно-кишечного кровотечения из язвы, особенно если они принимают сопутствующие НПВП и имеют в анамнезе язвенную болезнь. У пациентов пожилого возраста с пищеводом Барретта и принимающих аспирин, риск аденокарциномы пищевода выше, как и риск сердечно-сосудистых заболеваний, назначение ИПП существенно и безопасно улучшает прогноз. ИПП следует рекомендовать в течение длительного времени без снижения дозы, и это также относится к пациентам с тяжелым эзофагитом (классификация C и D по Лос-Анджелесу).

Алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у взрослых



***H. pylori* и НПВП-ассоциированные повреждения ЖКТ**

НПВП-гастропатия — патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений — кровотечения, пенетрации, перфорации).

Для определения тактики ведения больных с желудочно-кишечными кровотечениями применяется классификация Forrest и соавт. (1974 г.), которые описали эндоскопические признаки кровотечения из пептической язвы и систематизировали их.

Согласно данной классификации выделяют следующие типы кровотечений:

Тип F I — активное кровотечение:

I a — пульсирующей струей;

I b — потоком.

Тип F II — признаки недавнего кровотечения:

II a — видимый (не кровоточащий) сосуд;

II b — фиксированный тромб-сгусток;

II c — плоское черное пятно (черное дно язвы).

Тип F III — язва с чистым (белым) дном.

Инфекция *H. pylori* ассоциирована с повышением риска возникновения гастропатии у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Диагностика *H. pylori* обязательна перед плановым назначением НПВП и АСК. Эрадикация *H. pylori* снижает риск возникновения НПВП-гастропатии.

НПВП-энтеропатия сложна для диагностики клиническими и визуальными методами, может быть заподозрена по развитию «необъяснимой» анемии у принимающих НПВП-препараты больных и подтверждается копрологическим лабораторным и капсульным эндоскопическим исследованиями. Связь с хеликобактериозом не изучалась.

Методы диагностики НПВП-гастропатии

- Клинический (изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания, выявление факта и длительности приема НПВП, АСК, оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии).

Нередко НПВП-ассоциированные повреждения слизистой желудка и тонкой кишки протекают бессимптомно.

- Общий анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, гематокрит), биохимический анализ крови (показатели обмена железа), анализ кала на скрытую кровь.

- Эндоскопический.

- Диагностика *H. pylori* (см. выше).

Факторы риска НПВП-гастропатии

Со стороны пациента:

- Возраст >60 лет.

- Язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Обусловленные особенностями применения НПВП:

- Применение ЦОГ- неселективных НПВП.

- Высокие дозы НПВП (или сочетанное применение 2-х и более НПВП).

- Сочетанное применение антиагрегантов, антикоагулянтов и/или кортикостероидов.

Вероятные факторы риска:

- Длительность применения НПВП.

- Женский пол.

- ИБС.

- Инфекция *H. pylori*.

- Табакокурение.

- Злоупотребление алкоголем.

- Анамнестически — НПВП гастропатия.

Медикаментозное лечение НПВП-гастропатии

Для медикаментозного лечения повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приемом НПВП, целесообразно отменить прием НПВП и использовать ИПП в стандартных дозировках. Может быть рекомендована комбинация ИПП и висмута трикалия дицитрата продолжительностью 4 недели.

При повреждениях слизистой желудка и/или тонкой кишки рекомендован ребамипид 100 мг 3 раза в сутки до 8 недель.

При невозможности отмены НПВП или АСК целесообразно назначение сопутствующей терапии ИПП на весь период приема этих препаратов.

Если больному с НПВП-гастропатией показано продолжение приема НПВП, целесообразно назначение селективных ингибиторов ЦОГ2. Однако такое лечение не

исключает развития осложнений НПВП-гастропатии и не отменяет необходимости приема антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям.

Обязательной является диагностика *H. pylori*, при выявлении которого должна быть проведена эрадикация с использованием схем, представленных в разделе «Схемы эрадикации *H. pylori*».

Эрадикация *H. pylori* целесообразна перед началом лечения НПВП. Она обязательна у пациентов с язвенным анамнезом. Однако только одна эрадикация *H. pylori* не уменьшает риск развития гастродуоденальных язв у пациентов, длительно принимающих НПВП. Продолжение приема ИПП у таких пациентов также необходимо, как и сама эрадикация *H. pylori*. У пациентов с язвенным анамнезом, принимающих АСК, необходимо проводить диагностику *H. pylori*.

***H. pylori* и MALT-лимфома**

MALT – экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, которая поражает лимфоидную ткань слизистых оболочек. Она относится к группе В-клеточных новообразований низкой степени злокачественности. Встречается в любом возрасте, может локализоваться в органах ЖКТ, щитовидной, слезных, слюнных и молочных железах, а также в бронхах. При эндоскопии определяется картина гастрита или язвенный дефект слизистой оболочки с нетипичными для обычной язвы солидными структурами.

Эрадикация *H. pylori* является первой линии терапии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности.

***H. pylori* и кишечная метаплазия**

Имеются доказательства, что после эрадикации *H. pylori* функция тела желудка улучшается, что связано с регрессией атрофического гастрита. Нет данных о том, что эрадикация *H. pylori* может привести к редукции кишечной метаплазии. Больные хроническим гастритом с кишечной метаплазией после успешной эрадикации нуждаются в динамическом эндоскопическом наблюдении в соответствии с рекомендациями MAPS II.

***H. pylori* и внежелудочные заболевания**

Имеются доказательства о связи *H. pylori* с этиопатогенезом железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицитом витамина В₁₂. При этих заболеваниях необходимо выявлять и проводить эрадикацию *H. pylori*.

Библиография

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, V.64, N.9, pp.1353-1367.
2. Okuda M., Lin Y., Kikuchi S. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, V.1149, pp.107-120.
3. Kivi M., Tindberg Y., Sörberg M. et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, V.41, N.12, pp.5604-5608.
4. Yokota S., Konno M., Fujiwara S. et al. Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intrasposal, *Helicobacter pylori* Infection in Japan Determined by Multilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Helicobacter*. 2015, V.20, N.5, pp.334-342.
5. Osaki T., Konno M., Yonezawa H. et al. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families. *Journal of Medical Microbiology*. 2015, V.64(Pt 1), pp.67-73.
6. Mahachai V., Vilaichone R.K., Pittayanon R. et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, V.33, N.1, pp.37-56
7. Fujimoto Y., Furusyo N., Toyoda K. et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* among the population of endemic areas in Japan. *Helicobacter*, 2007, V.12, N.2, pp.170-176.
8. Kato M., Ota H., Okuda M. et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter*, 2019, V.24, N.4, e.12597.
9. Sari Y.S., Can D., Tunali V. et al. *H pylori*: Treatment for the patient only or the whole family? *World Journal of Gastroenterology*, 2008, V.28, N.14(8), pp.1244-1247.
10. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47:641–6.
11. Ailloud F, Didelot X, Woltemate S, et al. Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps. *Nat Commun* 2019;10:2273.
12. Hu Y, Wan J-H, Li X-Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:773–9.

13. Yan T-L, Hu Q-D, Zhang Q, et al. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:963–8.
 14. Nolen LD, Vindigni SM, Parsonnet J, et al. Combating gastric cancer in Alaska native people: an expert and community symposium. *Gastroenterology* 2020;158:1197–201.
 15. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L, et al. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology* 2001;121:792–8.
 16. Wheeldon T-U, Hoang TTH, Phung DC, et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Vietnam: reinfection and clinical outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1047–53.
 17. You W-cheng, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974–83.
 18. Fan F, Wang Z, Li B, et al. Effects of eradicating *Helicobacter pylori* on metachronous gastric cancer prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2020;26:308–15.
 19. Kim M.S., Kim N., Kim S.E. et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter*, 2013, V.18, N2, pp.135-142.
 20. Morgan D.R., Torres J., Sexton R. et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *Journal of the American Medical Association*, 2013, V.309, N6, pp. 578-586.
 21. Xue Y., Zhou L.Y., Lu H.P., Liu J.Z. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and influential factors. *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2019, V.132, N.7, pp.765-771.
 22. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*, 2017, V.66, N.3, pp. 6-30.
 23. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, V.02, N.138, pp. 3-21.
- Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I. et al. VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI

Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2017, V.02, N.138, pp. 3-21.

24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2018, V.28, N.1, pp. 55-70

Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2018, V.28, N.1, pp. 55-70 (in Russian)

25. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и соавт. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008-2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2016, V.2, pp. 146-151.

Pozdeev O.K., Morozova L.G., Pozdeeva A.O. et al. Primary Antimicrobial Resistance among *Helicobacter pylori* Isolated in the Republic of Tatarstan in the 2008-2013. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, V.2, pp. 146-151. (In Russian)

26. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и соавт. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012, V.8, pp. 18-23.

Sablin O.A., Mihajlov N.V., Jurin M.V et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in St. Petersburg. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2012, V.8, pp. 18-23. (In Russian)

27. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*, 2015, V.4 pp. 91-95. Simanenkov V.I., Zaharova N.V., Zhebrun A.B. et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing. *Attending doctor*, 2015, V.4 pp. 91-95. (In Russian)

28. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и соавт. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2018, V.20, N.1, pp. 42-48.

Dekhnic N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Smolensk. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, V.20, N.1, pp. 42-48. (In Russian)

29. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2012, V.8, pp. 10-14.

Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S. et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Moscow and propolis as a means of increasing the effectiveness of eradication. Experimental and Clinical Pharmacology, 2012, V.8, pp. 10-14. (In Russian)

30. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.А. и соавт. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. Справочник поликлинического врача, 2010, V.12, pp. 54-56.

Kornienko E.A., Suvorov A.N., Tkachenko E.A. et al. Critical growth of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in pediatric and adult gastroenterological practice. The Outpatient's Handbook, 2010, V.12, pp. 54-56. (In Russian)

31. Бокарев А.А., Перфилова К.М. Мазепа В.Н. и соавт. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010 г.

Vokarev A.A., Perfilova K.M. Mazepa V.N., et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides in patients with *H. pylori*-positive gastroduodenal pathology. Materials of the II Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases. Moscow, March 29-31, 2010 (In Russian)

32. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2012, V.22, N.5, p. 36.

Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Shakalite Ju.D., Chernova L.N. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology, 2012, V.22, N.5, p. 36. (In Russian)

33. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2012, V.75, N.8, pp. 24–29.

Abdulkhakov R.A., Abuzarova E.R., Abdulkhakov S.R., et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Kazan. Experimental and Clinical Gastroenterology, 2012, V.75, N.8, pp. 24–29. (In Russian)

34. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия, 2020, V.16, N.30, pp. 16–22.
- Mayev I.V., Andreyev D.N., Bordin D.S., et al. *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. Effective pharmacotherapy, 2020, V.16, N.30, pp. 16–22. (In Russian)
35. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив, 2020, V.92, N.11, pp. 24–30. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. Therapeutic archive, 2020, V.92, N.11, pp. 24–30. (In Russian)
36. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна., В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
- Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost') Pod red. A.D. Kaprina., V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoi. Cancer in Russia in 2019 (incidence and mortality). M.: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020. – 252 P. (in Russian)
37. Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Долгалев И.В. и соавт. Первые результаты многоцентрового исследования «РАДИУС» (Ранняя диагностика рака желудка при диспепсии). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2020, V.174, N.5, pp. 8-20.
- Lazebnik L.B., Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V., et al. Diagnostics of stomach cancer in Russia: first results of the multicenter study “RADIUS” (Early diagnosis of stomach cancer in dyspepsia). Experimental and Clinical Gastroenterology, 2020, V.174, N.5, pp. 8-20. (in Russian)
38. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis, The Lancet Global Health, 2016, V.4, N.9, pp. e609-e616.
39. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2010, V. 20, N.2, pp. 25-30.

German S.V., Zyкова I.E., Modestova A.V., Ermakov N.V. Prevalence of *H. pylori* infection among the population of Moscow. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2010, V.20, N.2, pp. 25-30. (in Russian)

40. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., и соавт. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. Гигиена и санитария, 2013, V.92, N.5, pp. 79-82.

Rakhmanin Yu. A., Zykoval I. E., Fedichkina T. P., et al. The study of spatial distribution of *Helicobacter pylori* infection rate in able-bodied population of Moscow in the course of medical examination of the manufacturing. Hygiene and sanitation, 2013, V.92, N.5, pp. 79-82. (in Russian)

41. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007-2011 годах. Инфекция и иммунитет, 2012, V.2, N.4, pp. 741-6.

Svarval A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Study of the dynamic of *Helicobacter pylori* infection prevalence in different age groups of St. Petersburg population in 2007-2011. Infection and immunity, 2012, V.2 N.4, pp. 741-6. (in Russian)

42. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. Бюл. СО РАМН, 2010, V.30, N.2, pp. 88-93.

Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. *Helicobacter pylori* infection in Siberian populations. Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2010, V.30, N.2, pp. 88-93. (in Russian)

43. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2004, V. 14(1), pp. 33-36.

Shtygasheva O.V., Cukanov V.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and frequency of dyspeptic complaints in the population of Khakassia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2004, V.14, N.1, pp. 33-36. (in Russian)

44. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Педиатрия, 2002, N2, pp. 65-77.

Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V. Epidemiology of diseases of the digestive system in Western Siberia. Pediatrics, 2002, N2, pp. 65-71. (in Russian)

45. Решетников О.В., Курилович С.А. Встречаемость *H. pylori* в Сибири по данным серологического исследования. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2000, N3, pp. 32-34.
- Reshetnikov OV, Kurilovich S.A. The occurrence of *H. pylori* in Siberia according to serological research. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology, 2000, N3, pp. 32-34. (in Russian)
46. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. // Под ред. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 14-20.
- Shherbakov P.L. Epidemiologija infekcii *Helicobacter pylori*. // Pod red. Ivashkin V.T., Megro F., Lapina T.L. *Helicobacter pylori*: revoljucija v gastrojenterologii. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection – М.: Triada-X, 1999. – pp. 14-20. (in Russian)
47. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и соавт. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным 13C-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины, 2018, V.46, N.1, pp. 40-49. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49
- Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhickij V.I. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to the 13C -urease breath test Almanac of Clinical Medicine. 2018, V. 46, N.1, pp. 40-49. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49 (in Russian)
48. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространённость хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2017, V.148, N.12, pp. 20-24.
- Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Pchishina T.A. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among doctors. Experimental and Clinical Gastroenterology, 2017, V.148, N.12, pp. 20-24. (in Russian)
49. Лузина Е.В., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В., и соавт. Читинский опыт программы Научного Общества Гастроэнтерологов России и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов «Медики без хеликобактериоза». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2020, N.3, pp. 34-46. (in Russian)
- Luzina E.V., Lazebnik L.B., Lareva N.V., et al. Experience of Chita the program of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine “Physicians without helicobacteriosis”. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020, N.3, pp. 34-46. (in Russian)

50. Didelot X., Nell S., Yang I. et al. Genomic evolution and transmission of *Helicobacter pylori* in two South African families. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, V.110, pp. 13880-13885.
51. Osaki T., Okuda M., Ueda J. et al. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*, 2013, V.62, pp. 761-765.
52. Kim M.S., Kim N., Kim S.E. et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter*, 2013, V.18, N2, pp. 135-142.
53. Morgan D.R., Torres J., Sexton R. et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA*, 2013, V.309, N.6, pp. 578-586.
54. Yan T.L., Hu Q.D., Zhang Q. et al. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, V.37, N10, pp. 963-968.
55. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*, 2019, V.91, N.2, pp. 16-24.
Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic archive*, 2019, V.91, N.2, pp. 16-24. (In Russian)
56. Дехнич Н.Н., Хохлова Ю.А., Трушин И.В. и соавт. Применение стандартной тройной терапии в лечении *H. pylori* инфекции у взрослых. *Consilium medicum*, 2019, V.21, N.8, pp. 35-41.
Dekhnich N.N. N.N., Hohlova Ju.A., Trushin I.V. The use of standard triple therapy in the treatment of *H. pylori* infection in adults. *Consilium medicum*, 2019, V.21, N.8, pp. 35-41. (In Russian)
57. Дехнич Н.Н., Эйдельштейн И.А., Евдокимов А.Н., и соавт. Возможности диагностики *H. pylori* гистологическим методом и полимеразной цепной реакцией в реальном времени в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом. *Вестник Смоленской медицинской академии*, 2019, V.18, N.1, pp. 127-132. Dehnich N.N., Eidelstein I.A., Evdokimov A.N. et al. Possibilities of diagnostics of *H. pylori* by histological method and real-time polymerase chain reaction in

- gastrobiopsy specimens in patients with isolated *H. pylori* culture by bacteriological method. Bulletin of the Smolensk Medical Academy, 2019, V.18, N.1, pp. 127-132. (In Russian)
58. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В. и соавт. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. Терапевтический архив, 2018, N.12, pp. 133-139. Bordin D.S. Voinovan I.N., Kolbasnikov S.V. et al. Methods for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. Therapeutic archive, 2018, N.12, pp. 133-139. (In Russian)
59. Liu W.Z., Xie Y., Lu H. et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2018;23(2): e.12475.
60. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017;66(1):6-30.
61. Ding S.Z. Global whole family based-*Helicobacter pylori* eradication strategy to prevent its related diseases and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 2020;26(10):995-1004.
62. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H., et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231–41. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2
63. Vesper B.J., Jawdi A., Altman K.W., Haines G.K.III, Tao L., Radosevich J.A. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metabol*. 2009;10:84–9. DOI: 10.2174/138920
64. Thompson W., Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(3):201–2. DOI: 10.4212/cjhp.v66i3.1261
65. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969
66. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):29–34. [Simanenkov V.I., Tikhonov S.V., Lischuk N.B. Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctolo*. 2017;27(1):29–34 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34

67. Farrell B., Pottie K., Thompson W., Boghossian T., Pizzola L., Rashid F.J., et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Phys.* 2017;63(5):354–64.
68. Helgadottir H., Bjornsson E.S. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5469. DOI: 10.3390/ijms20215469
69. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):182–96. DOI: 10.5056/jnm18001
70. Vaezi N.F., Yang Y.X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitors. *Gastroenterology.* 2017;153(1):35–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.04
71. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, Yeoh KG, Hsu PI, Goh KL, Mahachai V, Gotoda T, Chang WL, Chen MJ, Chiang TH, Chen CC, Wu CY, Leow AH, Wu JY, Wu DC, Hong TC, Lu H, Yamaoka Y, Megraud F, Chan FKL, Sung JJ, Lin JT, Graham DY, Wu MS, El-Omar EM; Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut.* 2020 Dec;69(12):2093-2112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33004546.
72. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D., et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2010, Vol.22, pp.1128-1133
73. Sharara A., Malli A., El-Halabi M., Mansour N., Ghaith O., Harb R., et al. The Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms and the concomitant use of rabeprazole or esomeprazole on the anti-platelet action of clopidogrel. *Amer J Gastroenterol.* 2011;106 (Suppl):S37–8.
74. Ahn J.H., Park Y., Bae J.S., Jang J.Y., Kim K.H., et al. Influence of rabeprazole and famotidine on pharmacodynamic profile of dual antiplatelet therapy in clopidogrel- sensitive patients: The randomized, prospective, PROTECT trial. *Platelets.* 2020;31(3):329–36. DOI: 10.1080/09537104.2019.1609667
75. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M., Feletti V., Cecinato P., Lisotti A.F., et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):2980–5. DOI: 10.3748/wjg.14.2980
76. Gilard, M., Arnaud, B., le Gal, G., Abgrall, J. F. & Boschhat, J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J. Thromb. Haemost.* 4, 2508–2509 (2006).

77. Focks, J. J. et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome: a systematic review. *Heart* 99, 520–527 (2013).
78. Blanco Dorado S, Maroñas Amigo O, Latorre-Pellicer A, Rodriguez Jato MT, Lopez-Vizcaino A, Gomez Marquez A, et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Feb. DOI: 10.1111/bcp.14267
79. Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med.* 1999 Oct 25;159(19):2312-6. doi: 10.1001/archinte.159.19.2312. PMID: 10547171.
80. Shahbazi S, Vahdat Shariatpanahi Z. Comparison between daily single-dose triple therapy and conventional triple therapy on patient compliance and *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2018 Nov;37(6):550-554. doi: 10.1007/s12664-018-0916-z. Epub 2019 Jan 12. PMID: 30635887.
81. Castro Fernández M, Romero García T, Keco Huerga A, Pabón Jaén M, Lamas Rojas E, Llorca Fernández R, Grande Santamaría L, Rojas Feria M. Compliance, adverse effects and effectiveness of first line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera®) to eradicate *Helicobacter pylori* infection in 200 patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Jun;111(6):467-470. doi: 10.17235/reed.2019.5950/2018. PMID: 31117799.
82. Кудрявцева Л. В. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России с 1996 по 2001 год // Педиатрия. 2002. Т. 2. С. 63–64.
83. Лазебник Л. Б., Белоусова Н. Л., Бордин Д. С., Михеева О. М., Дубцова Е. А., Воробьева Н. Н., Зеленикин С. А. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 10–14.
84. Дехнич Н. Н., Костякова Е. А., Пунин А. А., Алимов А. В., Иванчик Н. В., Козлов Р. С. Антибиотикорезистентность *H.pylori*: результаты микробиологического регионального исследования// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 21. № 2. С. 37–42
85. Абдулхаков Р. А., Абузарова Э. Р., Абдулхаков С. Р., Сафин А. Г., Сайфутдинов И. М., Чернов В. М., Чернова О. А. Резистентность *Helicobacter pylori* к

кларитромицину в Казани// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.2012. № 8. С. 24–29.

86. Консолар М. Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта.// Автореф. дис\... канд. биол. наук. Казань, 2007.

87. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Шакалите Ю. Д., Чернова Л. Н., Устинов С. Н., Куликов И. В., Максимов В. Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 15–17.

88. Andersson T., Holmberg J., Röhss K., Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(4):369–375. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00702.x.

89. Abelö A., Andersson T.B., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(8):966–972. PMID: 10901708.

90. Tybring G., Böttiger Y., Widén J., Bertilsson L. Enantioselective hydroxylation of omeprazole catalyzed by CYP2C19 in Swedish white subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(2):129–137. DOI: 10.1016/S0009-9236 (97) 90060-6.

91. El Rouby N., Lima J.J., Johnson J.A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447–460. DOI: 10.1080/17425255.2018.1461835.

92. Furuta T., Ohashi K., Kosuge K. et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(5):552–561. DOI: 10.1016/S0009-9236 (99) 70075-5.

93. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(9):1129–1137. DOI: 10.1111/apt.12492.

94. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors-focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; Suppl 6:11–19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02161.x.

95. Lim P.W., Goh K.L. Review article: efficacy and safety of rabeprazole in treating gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; Suppl 3: S61–68. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03592.x.
96. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(4):290–301. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.06.008.
97. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K. et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):716–726. DOI: 10.1111/jgh.13233.
98. Ierardi E., Losurdo G., Mileti A. et al. The Puzzle of Coccoid Forms of *Helicobacter pylori*: Beyond Basic Science. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(6):293. DOI: 10.3390/antibiotics9060293.
99. Ormeci A., Emrence Z., Baran B. et al. Can *Helicobacter pylori* be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(9):1795–1797. PMID: 27212172.
100. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *PMЖ.* 2021;4:68-73. Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ.* 2021;4:68–73
101. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;8:10.1002/cpt.2015. DOI: 10.1002/cpt.2015. Online ahead of print
102. Cytochrome P-450 CYP2C9 substrates [Электронный ресурс] // The DrugBank database. URL: <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002634> (дата обращения: 30.03.2020). / Cytochrome P-450 CYP2C9 substrates [Elektronnyj resurs] // The DrugBank database. URL: <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002634> (data obrashcheniya: 30.03.2020).
103. Cytochrome P-450 CYP3A4 substrates [Электронный ресурс] // The DrugBank database. / Cytochrome P-450 CYP3A4 substrates [Elektronnyj resurs] // The DrugBank database.
104. Li X., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32: 8: 821–827.

105. Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–8. DOI: 10.1023/a: 1021983611768
106. Guslandi M. Proton Pump Inhibitors and Mucus Secretion. *Dig Dis Sci.* 2010;55(1):217. DOI: 10.1007/s10620-009-1028-5
107. Sarosiek I., Olyae M., Majeovski M., Sidorenko E. Roeser K., Wallner G., Sarosiek J. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2137–42. DOI: 10.1007/s10620-008-0589-z
108. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S., et al. Restorative Impact of Rabeprazole on Gastric Mucus and Mucin Production Impairment During Naproxen Administration Its Potential Clinical Significance. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):357–65. DOI: 10.1007/s10620-005-1611-3
109. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157:403–12
110. Jankowski JA, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett’s oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392:400–8
111. Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The Gain in Quality-Adjusted Life Months by Switching to Esomeprazole in Those With Continued Reflux Symptoms in Primary Care: EncompASS-A Cluster-Randomized Trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2341–6.74.
112. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2017;16:CD011969. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011969.pub2>
113. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2007;(2):Art. No.:CD003244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003244.pub2>.