

СОСТОЯНИЕ КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

У ПАЦИЕНТОВ С *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, НЕ ОТВЕТИВШИХ НА ЭРАДИКАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ

Данная работа является второй фазой проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии (ЭТ) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.

Цель: Оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологической пробы с ингибитором протонной помпы (ИПП) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, не ответивших на ЭТ.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 19 пациентов после проведенной неэффективной ЭТ при использовании какой-либо из трех схем: стандартная тройная схема, четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута, гибридная схема; во всех схемах в качестве ИПП применялся омепразол (по 20 мг 2 раза в день). Всем пациентам была выполнена 48-часовая внутрижелудочная pH-метрия (аппарат «Гастроскан-ГЭМ», Исток-Система, Россия) для оценки исходного состояния кислотообразующей функции желудка в течение первых суток и при последующем проведении фармакологической пробы с ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) во вторые сутки. Были проанализированы минимальное, максимальное и среднее значение pH в кардии и теле желудка, а также время с pH > 4 в теле желудка за весь период исследования (48 часов).

Результаты. Медиана средней продолжительности времени с pH > 4 в теле желудка за первые сутки исследования (до приема ИПП) составила 1,0 час (IQR от 0,0 до 1,5), а на фоне фармакологической пробы – 15,5 часов (IQR от 11,1 до 16,5). При этом адекватное ощелачивание среды желудка на фоне приема ИПП отмечено у 12 пациентов, когда уровень pH > 4 в теле желудка поддерживался в течение 16–17 часов. У 7 пациентов значение pH > 4 сохранялось менее 16 часов, что является признаком недостаточного антисекреторного эффекта. В ходе настоящего исследования резистентности к ИПП выявлено не было.

Заключение. Оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологических проб при выполнении 48-часовой pH-метрии позволяет оценить антисекреторный эффект используемого ИПП и, таким образом, спрогнозировать вероятность эффективной эрадикации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, язвенная болезнь, гибридная терапия, тройная терапия, четырехкомпонентная терапия, суточная pH-метрия, фармакологическая проба.

G.L. YURENEV, MD, Prof., E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA, D.N. ANDREEV, PhD in medicine, D.T. DICHEVA, PhD in medicine, I.V. MAEV, Acad. of RAS, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

STATE OF ACID-PRODUCING FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL ULCER DISEASE AND NO RESPONSE TO ERADICATION THERAPY

This paper deals with the second phase of the prospective, randomized comparative study of the efficacy and safety of the hybrid eradication therapy (ET) regimen in patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal ulcer.

Objective: Evaluation of the acid-forming function of the stomach with a pharmacological proton pump inhibitor (PPI) test in patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal ulcer disease and no response to eradication therapy.

Materials and methods. 19 patients were enrolled in this study after the failed ET using any of the following three regimens: standard triple regimen, four-component therapy with bismuth agents, hybrid regimen; in all regimens, omeprazole (20 mg b.i.d.) was used as an IPP. All patients underwent a 48-hour intragastric pH-meter (Gastroscan-GEM device, Istok-System, Russia) to assess the initial state of the acid-forming function of the stomach during the first day and the subsequent pharmacological PPI test (omeprazole 20 mg b.i.d.) on the second day. The minimum, maximum and average pH values in the cardia and body of the stomach, as well as the time with pH > 4 in the body of the stomach during the entire study period (48 hours) were analysed.

Results. Median time average with pH > 4 in the body of the stomach for the first day of the study (before PPI administration) was 1.0 hour (IQR from 0.0 to 1.5), and against a pharmacological test – 15.5 hours (IQR from 11.1 to 16.5). At the same time, an adequate alkalization of the gastric environment under pressure of IPP therapy was identified in 12 patients, when the pH level > 4 in the body of the stomach was maintained for 16–17 hours. In 7 patients, pH > 4 was maintained for less than 16 hours, which is a symptom of insufficient antisecretory effect.

During this study, no PPI resistance was revealed.

The conclusion. Evaluation of the state of the acid-forming function of the stomach with pharmacological tests upon conduct of the 48-hour pH-metry makes it possible to evaluate the antisecretory effect of the used PPI and, thus, to predict the probability of effective eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, ulcer disease, hybrid therapy, triple therapy, four-component therapy, daily pH-metry, pharmacological test.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается актуальным заболеванием пищеварительного тракта [1, 2]. Согласно результатам последних исследований, общая мировая заболеваемость ЯБ колеблется в пределах от 0,1% до 0,3% [3]. При этом риск развития данного заболевания в течение жизни достигает 20% у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [4, 5]. Эрадикационная терапия (ЭТ) данной инфекции является базисным методом лечения ЯБ, а также тактикой снижения частоты рецидивов и осложнений этого заболевания [1, 4, 6, 7].

В соответствии с современными европейскими и североамериканскими рекомендациями, схемы ЭТ инфекции *H. pylori* должны состоять из сочетания нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы (ИПП) [8-10]. Именно такая комбинация является оптимальной с точки зрения баланса эффективности и безопасности лечения. Актуальность применения ИПП в схемах ЭТ обусловлена необходимостью адекватной кислотосупрессии, которая обеспечивает максимальную эффективность антибактериальных препаратов по отношению к *H. pylori* [4, 11, 12]. Во-первых, это связано с тем, что в условиях сниженной желудочной секреции неактивные штаммы *H. pylori* переходят в фазу активного деления и становятся более чувствительными к назначаемым антибактериальным средствам [11]. Во-вторых, при уровне внутрижелудочного pH > 6 время полураспада антибактериальных средств (в частности, амоксицилина, кларитромицина) увеличивается, что также повышает вероятность успешной эрадикации [4, 12, 13]. Таким образом, адекватное антисекреторное действие ИПП фактически является облигатным условием эффективности ЭТ. Это положение находит свое отражение при анализе факторов, оказывающих непосредственное влияние на эффективность ЭТ. Так, существует ряд генетических детерминант макроорганизма, снижающих эффективность ЭТ, за счет изменения фармакокинетики ИПП [14]. Цитохром 2C19 (CYP2C19), являющийся одним из ферментов группы цитохрома P450, играет важную роль в метаболизме ИПП (в частности, препаратов первого поколения: омепразола, лансопразола, пантопразола). Активность изофермента CYP2C19 детерминирована генетически, а от нее, в свою очередь, зависит скорость метаболизма ИПП, и это лежит в основе разделения пациентов на «быстрых», «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [15, 16]. Антисекреторная активность ИПП имеет обратную зависимость от скорости их метаболизма (чем быстрее метаболизм, тем слабее антисекреторный эффект), что может сказываться на эффективности эрадикации и в ряде случаев вызывать необходимость удвоения дозы ИПП в схемах ЭТ [14, 16–18]. Немаловажную роль в фармакокинетике ИПП играет транспортный белок гликопротеин P, который кодируется геном MDR1 (Multiple Drug Resistant 1), отвечающим за развитие лекарственной устойчивости. Мутация гена

MDR1 (C3435T) также может приводить к снижению антисекреторной активности ИПП [13, 14]. Кроме того, в настоящее время активно изучаются полиморфизм интерлейкина IL-1β-511. Известно, что полиморфизм гена, кодирующего экспрессию IL-1β-511 с аллелью C/C, увеличивает кислотопродукцию в желудке и, таким образом, является предиктором неэффективности ЭТ [14].

Роль кислотосупрессии как важного компонента эффективности ЭТ подчеркивается результатами двух независимых метаанализов, демонстрирующих прирост в эффективности лечения на 6–10% при применении двойных доз ИПП [19, 20]. Аналогично использование в схемах ЭТ тех ИПП, которые в наименьшей степени зависят от генетически-детерминированных вариантов метаболизма (рабепразол, эзомепразол), позволяет повысить эффективность антихеликобактерного лечения [21]. В 2012 г. McNicholl A.G. и соавт. выполнили 35 исследований (5998 пациентов), в котором сравнивалась эффективность ЭТ при использовании ИПП разных поколений (эзомепразол и рабепразол против омепразола, лансопразола и пантопразола) [22]. Данный метаанализ позволил установить, что у больных, получавших эзомепразол или рабепразол, эффективность ЭТ была на 4,7 и 4,3% выше по сравнению с пациентами, которым назначались ИПП первого поколения (омепразол, лансопризол, пантопризол) [22].

В соответствии с современными европейскими и североамериканскими рекомендациями, схемы ЭТ инфекции *H. pylori* должны состоять из сочетания нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы

В рутинной клинической практике определить генотип CYP2C19, MDR1 и IL-1β-511 перед назначением схемы ЭТ не представляется возможным в виду дороговизны методов молекулярно-генетического анализа [4, 23], в то время как определение состояния кислотообразующей функции желудка при проведении 24-часовой pH-метрии доступно многим лечебным учреждениям [1]. Этот метод позволяет измерять уровень кислотности в пищеводе, в желудке и ДПК в физиологических условиях, а также при проведении фармакологических проб с различными ИПП. При этом трактовка результатов исследования может определить дальнейшую тактику ведения пациента, что особенно важно в случае часто рецидивирующих и/или резистентных к терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК, а также при лечении пациентов, не ответивших на ЭТ при назначении адекватных схем [1, 24]. У перечисленных выше групп пациентов высока вероятность непрерывного типа кислотообразования с выраженной гиперацидностью, что может потребовать оптимизации схем ЭТ за счет удвоения стандартных доз ИПП (первых поколений) или назначения ИПП последних поколений, обладающих более мощным антисекреторным действием. Выполнение суточной или пролонгиро-

ванной рН-метрии позволяет оценить выраженность антисекреторного эффекта назначенного ИПП [25]. При проведении 48 часовой рН-метрии, в течение первых 24 часов исследования у пациента определяются собственные характеристики кислотообразования, а на вторые сутки исследования оценивается эффективность назначенного ИПП (с учетом выявленных на рН-грамме за предыдущие сутки особенностей) и одновременно исключается резистентность к препарату [26].

Таким образом, с помощью 48-часовой внутрижелудочной рН-метрии может быть оценено состояние кислотообразующей функции желудка, а также выполнена фармакологическая проба с ИПП, позволяющая как определить клиническую активность и продолжительность действия антисекреторного препарата, так и исключить резистентность к назначаемому лечению. В контексте ЭТ применение методики пролонгированной рН-метрии с использованием фармакологической пробы потенциально способно выделить когорту пациентов, у которых неэффективность антихеликобактерного лечения детерминируется низкой эффективностью ИПП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологической пробы с ИПП у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и ДПК после неэффективной ЭТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

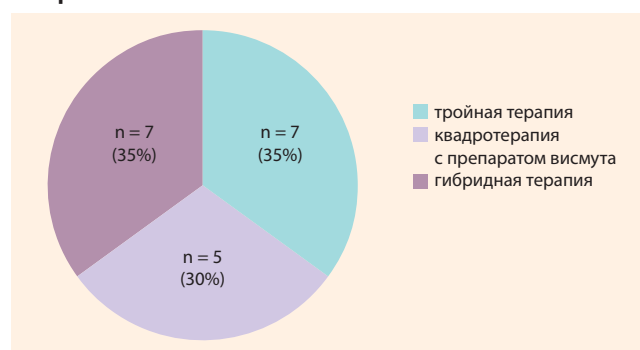
Данная работа является второй фазой проспективного рандомизированного сравнительного исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности гибридной схемы ЭТ у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка или ДПК. В рамках первой фазы пациентам ($n = 180$) проводилась эрадикационная терапия с использованием какой-либо из трех схем: стандартная тройная схема, четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута, гибридная схема. В качестве ИПП пациентам всех групп назначался омепразол 20 мг 2 раза в день.

В рутинной клинической практике определить генотип CYP2C19, MDR1 и IL-1 β -511 перед назначением схемы ЭТ не представляется возможным в виду дороговизны методов молекулярно-генетического анализа, в то время как определение состояния кислотообразующей функции желудка при проведении 24-часовой рН-метрии доступно многим лечебным учреждениям

По результатам данной фазы исследования было выявлено 29 больных (18 мужчин, 11 женщин), у которых эрадикация не была достигнута. Среди этой когорты было отобрано 19 человек (12 мужчин, 7 женщин; сред-

ний возраст $32 \pm 7,1$ лет), которые дали информированное согласие на проведение 48-часовой рН-метрии (аппарат «Гастроскан-ГЭМ», Исток-Система, Россия) для оценки исходного состояния кислотообразующей функции желудка в течение первых суток и последующего проведения фармакологической пробы с ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) во вторые сутки. Распределение пациентов в зависимости от ранее назначавшихся схем ЭТ фактически оказалось равномерным (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение включенных пациентов по ранее назначавшейся схеме ЭТ



Для повышения репрезентативности результатов пациентам за 7 дней до исследования были отменены антисекреторные препараты (ИПП, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов), антациды и препараты висмута.

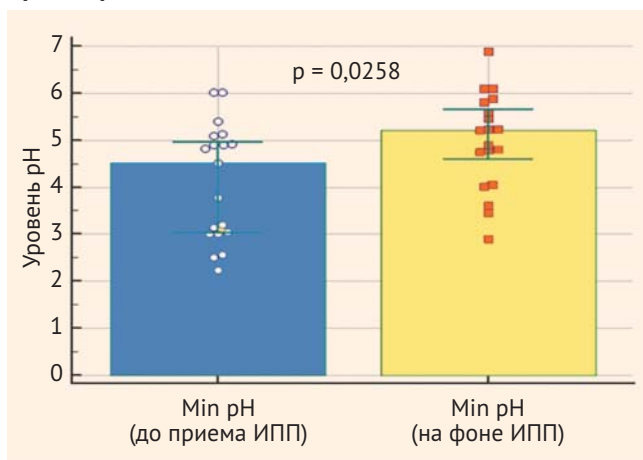
Введение зонда выполнялось натошак, трансназально, при этом контроль расположения датчиков осуществлялся с помощью рентгеноскопии. По завершении обследования данные с регистрирующего блока подвергались компьютерной обработке с использованием специализированного программного обеспечения, позволяющего проводить расшифровку рН-грамм. Были проанализированы минимальное, максимальное и среднее значение рН в кардии и теле желудка, а также время с $pH > 4$ в теле желудка за весь период исследования (48 часов).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 с использованием непараметрического критерия Уилкоксона, который применяется для проверки значимости различий сходных параметров, измеренных в разных условиях на одной выборке испытуемых. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Особенности распределения признаков в изучаемой выборке описаны с помощью таких статистических характеристик, как:

■ Медиана – показатель, который делит вариационный ряд имеющейся совокупности признаков посередине, т.е. по обе стороны от медианы (выше и ниже) находится одинаковое количество единиц совокупности.

■ Интерквартильный размах (IQR) – статистический показатель, который характеризует различие среднего показателя между 25% пациентов с максимальным его значением и 25% пациентов с минимальным его значением.

Рисунок 2. Сравнительная оценка минимального уровня pH в кардии



РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным 48-часовой внутрижелудочной pH-метрии, были выявлены следующие результаты: в изученной выборке пациентов минимальный уровень pH в кардии до приема ИПП и на фоне проведения фармакологической пробы составил 4,51 (IQR от 3,02 до 5,05) и 5,20 (IQR от 4,23 до 5,75) соответственно (рис. 2). Максимальный уровень pH в кардии до приема ИПП составил 6,23 (IQR от 5,78 до 6,78), а на фоне проведения фармакологической пробы – 6,77 (IQR от 6,01 до 7,10) (рис. 3). Средний уровень pH в кардии составил 5,34 (IQR от 4,41 до 5,81) и 5,81 (IQR от 5,48 до 6,26) до приема ИПП и на фоне проведения фармакологической пробы соответственно (рис. 4).

При анализе результатов pH-метрических данных тела желудка минимальный уровень pH в исследуемой выборке пациентов до приема ИПП и на фоне проведения фармакологической пробы составил 0,78 (IQR от 0,15 до 1,22) и 2,46 (IQR от 1,44 до 3,45) соответственно

Рисунок 4. Сравнительная оценка среднего значения pH в кардии

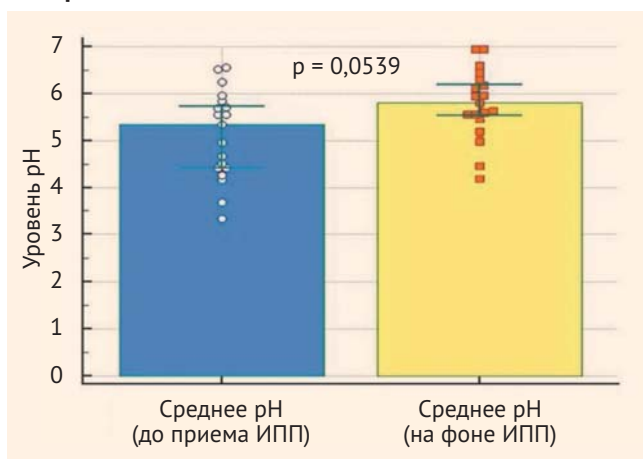
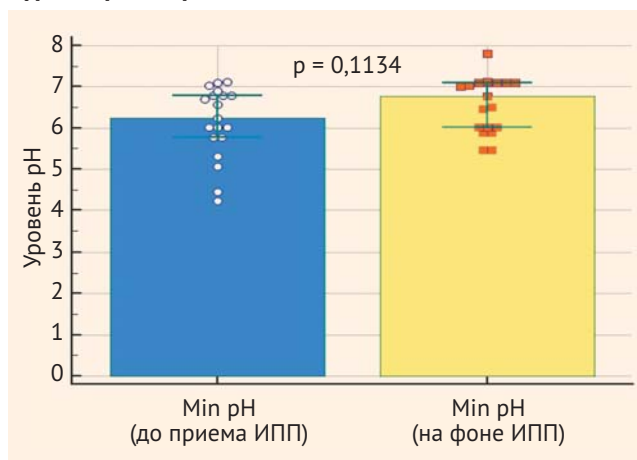


Рисунок 3. Сравнительная оценка максимального уровня pH в кардии

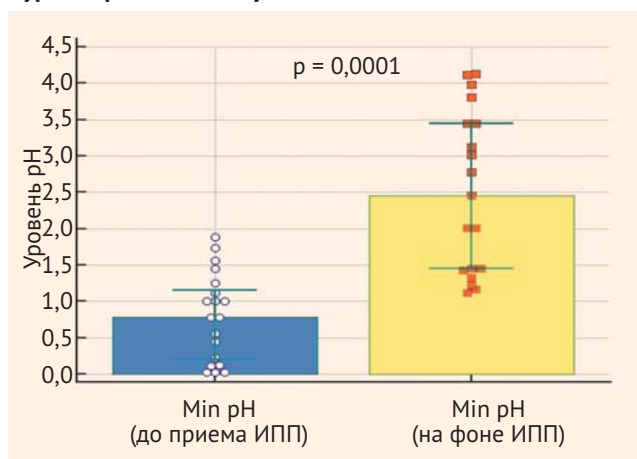


(рис. 5). Аналогичная тенденция к росту pH отмечалась при анализе максимального уровня pH (5,04 (IQR от 4,20 до 5,90) против 6,89 (IQR от 6,24 до 7,39) (рис. 6), а также среднего уровня pH (3,01 (IQR от 2,57 до 3,29) против 4,57 (IQR от 4,31 до 5,09) (рис. 7).

Учитывая необходимость адекватного антисекреторного действия ИПП в схемах ЭТ, целесообразно оценивать состояния кислотообразующей функции желудка у пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся антихеликобактерную терапию, а также выполнять фармакологическую пробу с ИПП

Различия между показателями минимального, максимального и среднего уровня pH в теле желудка до и после проведения фармакологической пробы оказались статистически достоверны. При анализе вышеперечис-

Рисунок 5. Сравнительная оценка максимального уровня pH в теле желудка



ленных показателей в кардии статистическая достоверность выявлена для минимального уровня pH, что позволяет сделать заключение о достаточном ощелачивающем действии антисекреторного препарата и отсутствии кислотных рефлюксов.

При оценке времени с $\text{pH} > 4$ в теле желудка получены следующие результаты: медиана средней продолжительности времени с $\text{pH} > 4$ за первые сутки исследования (до приема ИПП) составила 1,0 час (IQR от 0,0 до 1,5), а на фоне фармакологической пробы – 15,5 часов (IQR от 11,1 до 16,5) (рис. 8). Адекватное ощелачивание среды желудка на фоне приема ИПП отмечено у 12 (63,2%) пациентов, при этом уровень $\text{pH} > 4$ в теле желудка поддерживался в течение 16–17 часов. У 7 (36,8%) пациентов уровень $\text{pH} > 4$ регистрировался на протяжении менее 16 часов, что соответствует недостаточному ощелачиванию/подавлению кислотности в желудке. В ходе настоящего исследования резистентности к ИПП выявлено не было.

Рисунок 6. Максимальное значение pH в теле желудка (до приема ИПП)

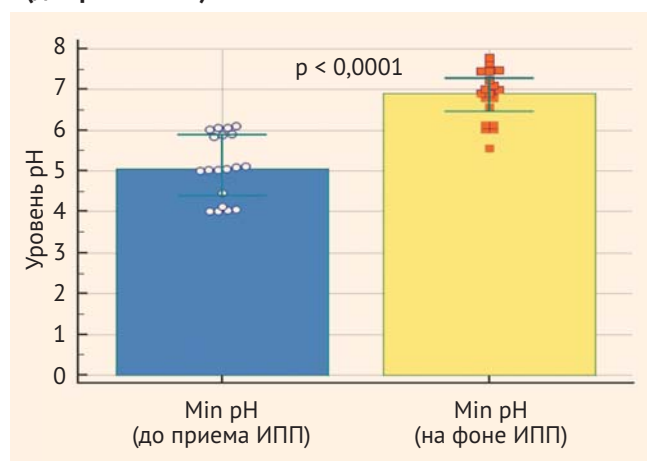
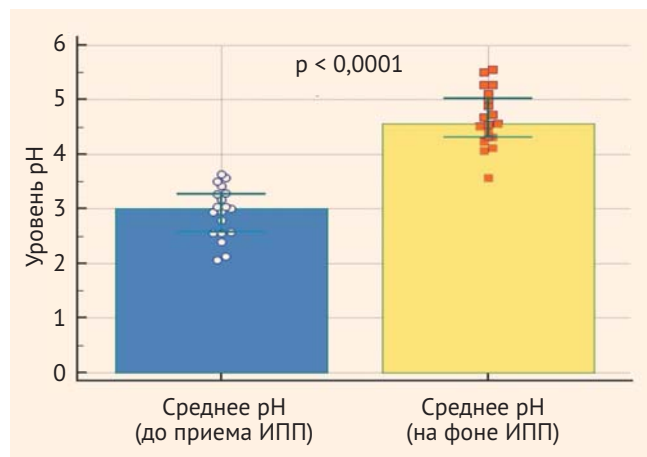


Рисунок 7. Сравнительная оценка среднего pH в теле желудка



ОБСУЖДЕНИЕ

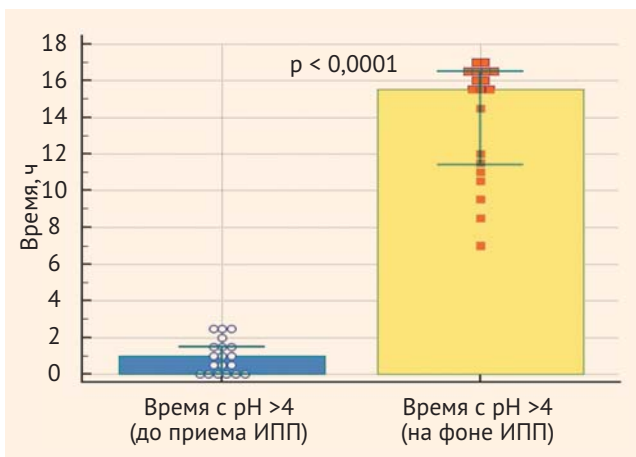
ЯБ желудка и ДПК – это достаточно распространенное кислотозависимое заболевание верхних отделов ЖКТ [1, 2]. Одним из ведущих этиологических факторов развития данного заболевания является инфекция *H. pylori* [1, 4]. Терапия ассоциированных с данным микроорганизмом заболеваний, как и других бактериальных инфекций, основана на применении антибактериальных препаратов.

В рамках лечения данной инфекции чрезвычайно важно обеспечить адекватное кислотоподавление в желудке. Уровень $\text{pH} > 4$ в желудке обеспечивает трансформацию неактивных штаммов *H. pylori* в делирующиеся формы, что повышает их чувствительность к применяемым антибактериальным препаратам при проведении ЭТ и, следовательно, увеличивает вероятность успешности эрадикации

Однако в рамках лечения данной инфекции чрезвычайно важно обеспечить адекватное кислотоподавление в желудке. Как уже было отмечено выше, уровень $\text{pH} > 4$ в желудке обеспечивает трансформацию неактивных штаммов *H. pylori* в делирующиеся формы, что повышает их чувствительность к применяемым антибактериальным препаратам при проведении ЭТ и, следовательно, увеличивает вероятность успешности эрадикации [11, 12]. Кроме того, при уровне внутрижелудочного $\text{pH} > 6$ увеличивается стабильность (удлиняется период полураспада) молекул антибактериальных средств (в частности, амоксициллина, кларитромицина), что также повышает эффективность ЭТ [4, 12].

По результатам 48-часовой pH-метрии нами не было зафиксировано случаев резистентности к ИПП, однако было выявлено 7 пациентов, у которых время с $\text{pH} > 4$ зафиксировано в течение менее 16 часов, что свидетельствует о недостаточном подавлении кислотообразования желудка и может служить одной из причин неэф-

Рисунок 8. Сравнительная оценка времени с $\text{pH} > 4$ в теле желудка на фоне приема ИПП



фективности ЭТ у этих больных. Недостаточное кислотоподавление у данной когорты пациентов может как являться следствием повышенной секреции соляной кислоты, так и определяться индивидуальным профилем фармакокинетики ИПП, детерминируемым полиморфизмами CYP2C19 [14, 15, 27]. Действительно, согласно последним данным, частота вышеуказанных полиморфизмов гена CYP2C19, обуславливающих «быстрый» клиренс ИПП, в нашей стране составляет 32,65–39,75% [28]. Таким образом, учитывая необходимость адекватного антисекреторного действия ИПП в схемах ЭТ, целесообразно оценивать состояния кислотообразующей функции желудка у пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся антихеликобактерную терапию, а также выполнять фармакологическую пробу с ИПП. Эта рекомендация особенно актуальна у пациентов, которым необходимо назначение ЭТ второй линии с целью подбора оптимального ИПП и его дозировки, позволяющей достичь адекватной кислотосупрессии в течение суток. При отсутствии резистентности к ИПП целесообразно удвоить дозу ранее назначенного препарата данной

группы. В случае обнаружения резистентности следует заменить применявшийся ИПП препаратом более позднего поколения (эзомепразол или рабепразол).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было выполнено исследование, целью которого являлась оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологической пробы у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и ДПК, не ответивших на ЭТ. Полученные результаты подтверждают данные других исследований и подчеркивают целесообразность оценки состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологических проб с помощью 48-часовой pH-метрии, что позволяет оценить антисекреторный эффект используемого ИПП и, таким образом, спрогнозировать вероятность эффективной эрадикации.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015./ Маев ИВ, Samsonov AA, Andreev DN. Stomach diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2015.
2. Chan FK, Lau JY. Peptic Ulcer Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
3. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2017, 390(10094): 613–624.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Маев ИВ, Samsonov AA, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
5. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(10): 628–38.
6. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015./ Guide on Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. M., 2015.
7. Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*, 2017, 7(2): 555710.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6–30.
9. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51–69.e14.
10. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212–239.
11. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001, 15: 413–31.
12. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2012, 3(4): 68–73.
13. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39(1): 5–12.
14. Маев ИВ, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*, 2014, 30: 134–140.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5–12./ Маев ИВ, Andreev DN. Molecular-genetic predictors of anti-*Helicobacter* therapy resistance. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 89 (8): 5–12.
16. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(3): 222–30.
17. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1467–75.
18. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2013, 8:e62162.
19. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1149–56.
20. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 868–77.
21. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2017, 2: 76–83./ Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy in modern clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 2: 76–83.
22. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414–425.
23. Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, 41(12): 913–958.
24. Asaki S, Kimpara T, Iijima K, Ohara S. Continuous intragastric pH monitoring. *Nihon Rinsho*, 1997, 55(2): 95–8.
25. Katz PO. Ambulatory intragastric pH monitoring: clinical laboratory to clinical practice. *Rev Gastroenterol Disord*, 2003, 3(4): S3–9.
26. Маев И.В., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т. и др. Обоснование целесообразности суточного мониторинга внутрижелудочной кислотности с проведением фармакологических проб. В сб: Актуальные проблемы гастроэнтерологии. М., 2012: 94–100./ Маев ИВ, Lebedeva EG, Dicheva DT, et al. The rationale for the daily monitoring of intragastric acidity with pharmacological tests. In collected works: Topical issues of gastroenterology. M., 2012: 94–100.
27. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(12): 1637–50.
28. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, Grachev AV, Velikolug KA. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, 8: 111–4.