

# Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

**Д.Н. Андреев**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

**Д.С. Бордин**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, dbordin@mail.ru

**К.А. Никольская**<sup>2,4</sup>, k.nikolskaya@mknc.ru

**А.Р. Джафарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-2963-4205>, abb.keat@mail.ru

**В.В. Черенкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4361-3216>, valeriya\_star@mail.ru

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Московский научный клинический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

<sup>3</sup> Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Ивана Седых, д. 1

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

## Резюме

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI, в качестве схем первой линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%), а также в регионах с неизвестной устойчивостью к данному антибактериальному средству рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Схемами эмпирического выбора второй линии (когда тест на чувствительность к антибактериальным препаратам недоступен) являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также висмут-содержащая квадротерапия. В качестве терапии «спасения» при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин). Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций рекомендует для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной ЭТ и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России применять дополнительные меры по повышению ее эффективности (подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств; пролонгация курса до 14 дней; назначение дважды в день повышенной дозы ИПП; использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол); добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований).

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, эрадикация, кларитромицин, метронидазол, ребамипид

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Никольская К.А., Джафарова А.Р., Черенкова В.В. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(8):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy

**Dmitry N. Andreev**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

**Dmitry S. Bordin**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, dbordin@mail.ru

**Karine A. Nikolskaya**<sup>2,4</sup>, k.nikolskaya@mknc.ru

**Aida R. Dzharafarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-2963-4205>, abb.keat@mail.ru

**Valeriya V. Cherenkova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4361-3216>, valeriya\_star@mail.ru

<sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

<sup>3</sup> Tver State Medical University; 1, Ivan Sedykh St., Tver, 170100, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

**Abstract**

According to the Maastricht VI consensus, the triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin) and bismuth-based quadruple therapy (PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole) are considered and may be proscribed empirically as first-line regimens in the regions with low clarithromycin resistance rates (<15%). In the regions with high clarithromycin resistance rates (> 15%), as well as in the regions with unknown resistance to this antibacterial agent, it is recommended to use classical quadruple therapy with bismuth drugs as the main choice and quadruple therapy without bismuth drugs ("simultaneous" or "concomitant") as an alternative. The second-line regimens of empiric choice (when antimicrobial susceptibility testing is not available) include fluoroquinolone-based quadruple therapy (PPI + levofloxacin + amoxicillin + bismuth) or fluoroquinolone-based triple therapy (PPI + levofloxacin + amoxicillin) and bismuth-based quadruple therapy. The Maastricht VI consensus regulates the use of rifabutin-based triple therapy (PPI + amoxicillin + rifabutin) as a "rescue" therapy, if the above ET schemes are ineffective and there is no possibility to conduct an antimicrobial susceptibility test. In its latest clinical guidelines, the Russian Gastroenterological Association (RGA) recommends with a view to achieving maximum treatment efficiency during classic triple ET and levelling the risk of further progression of clarithromycin resistance in Russia to take additional measures to increase its effectiveness (detailed instruction of a patient and control over strict adherence to the prescribed regimen, prolonging the course up to 14 days; prescribing PPI at increased dose twice a day; the latest generation PPIs (rabeprazole and esomeprazole); adding bismuth tripotassium dicitrate (240 mg 2 times a day) to the standard triple therapy; adding cytoprotector rebamipide (100 mg 3 times a day) to the standard triple therapy; adding a probiotic with proven efficacy to the standard triple therapy within controlled studies).

**Keywords:** antibiotic therapy, eradication, clarithromycin, metronidazole, rebamipid

**For citation:** Andreev D.N., Bordin D.S., Nikolskaya K.A., Dzhafarova A.R., Cherenkova V.V. Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

На сегодняшний день *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1, 2]. Данный грамотрицательный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка и является ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1–4]. Согласно последним систематическим обзорам, около 48,6% (95% ДИ: 43,8–53,5) взрослой мировой популяции инфицировано *H. pylori*, тогда как у детей и подростков данный показатель составляет примерно 32,3% (95% ДИ: 27,3–37,8) [5, 6]. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, превышая 70% популяции [5]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 35,6% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира [7].

*H. pylori* приводит к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц [1, 4]. На фоне гастрита повышается риск развития других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, включая язвенную болезнь и злокачественные поражения желудка [2, 4]. Действительно, еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло инфекцию *H. pylori* к канцерогенам первого класса [8]. Согласно недавнему метаанализу А. Рормоһаммад et al. 2019 г., обобщившему результаты 44 исследований из 17 стран, в популяции, инфицированной *H. pylori*, отмечается высокая частота рака желудка, составляющая 17,4% (95% ДИ: 16,4–18,5) [9]. В крупном когортном исследовании (n = 29582),

проведенном в Китае, был выявлен повышенный риск развития некардиального рака желудка у *H. pylori*-инфицированных лиц (ОШ 1,60; 95% ДИ: 1,15–2,21) [10]. Факторами, мультиплицирующими риск рака желудка при инфицировании *H. pylori*, являются экспрессия патогеном цитотоксина CagA (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,48–2,94) и адгезина BabA2 (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,30–3,24) [11, 12].

В соответствии с современными консенсусными документами и клиническими рекомендациями для разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с *H. pylori*, всем инфицированным пациентам рекомендуется назначение эрадикационной терапии (ЭТ) [4, 13–17]. В настоящий момент ЭТ рассматривается как наиболее перспективная стратегия по снижению риска развития рака желудка [1, 4, 16, 18]. Крупнейший метаанализ К. Sugano 2019 г., включивший в себя 32 исследования различного дизайна (более 31 000 пациентов), продемонстрировал, что успешная эрадикация микроорганизма обуславливает значимое снижение риска рака желудка (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55) [19]. Согласно другому метаанализу А.С. Ford et al. 2020 г., обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, эрадикационная терапия инфекции достоверно снижает частоту рака желудка (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,72) и смертность от этого злокачественного заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,40–0,92) [20]. В последних клинических рекомендациях Европейского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE), Европейской группы по изучению инфекции *H. pylori* и микробиоты (EHMSG), Европейского общества патологов (ESP) 2019 г. указывается, что эрадикация *H. pylori* способствует разрешению неатрофического гастрита,

регрессу атрофического гастрита, а также снижает риск рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом и рекомендуется пациентам с этими патологическими состояниями (уровень доказательности: высокий; класс рекомендаций: сильный) [21].

На настоящий момент в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний применяется большое количество протоколов ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2, 4, 16]. Согласно современным представлениям, показаниями для выявления и лечения инфекции *H. pylori* у взрослых являются следующие состояния:

- необследованная диспепсия;
- хронический гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- MALT-лимфома желудка;
- подготовка к длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ацетилсалициловую кислоту;
- подготовка к длительной терапии ИПП;
- атрофия/кишечная метаплазия/дисплазия, выявленные при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка;
- лица, имеющие родственников (1-й ст. родства), страдающих, оперированных или умерших от рака желудка;
- железодефицитная анемия неясного генеза (после тщательного исключения других возможных причин);
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

## СХЕМЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем ЭТ, что коррелирует с ростом количества резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции [1, 4, 17, 18, 22]. Основываясь на этих данных, современные рекомендации, включая консенсус Маастрихт VI 2022 г., регламентируют дифференцированный подход к назначению конкретной схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к кларитромицину, и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ [4, 22].

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI, в качестве схем **первой линии** в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%), а также в регионах с неизвестной устойчивостью к данному антибактериальному средству рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Таким образом, в Маастрихте VI, как и в предшествующем

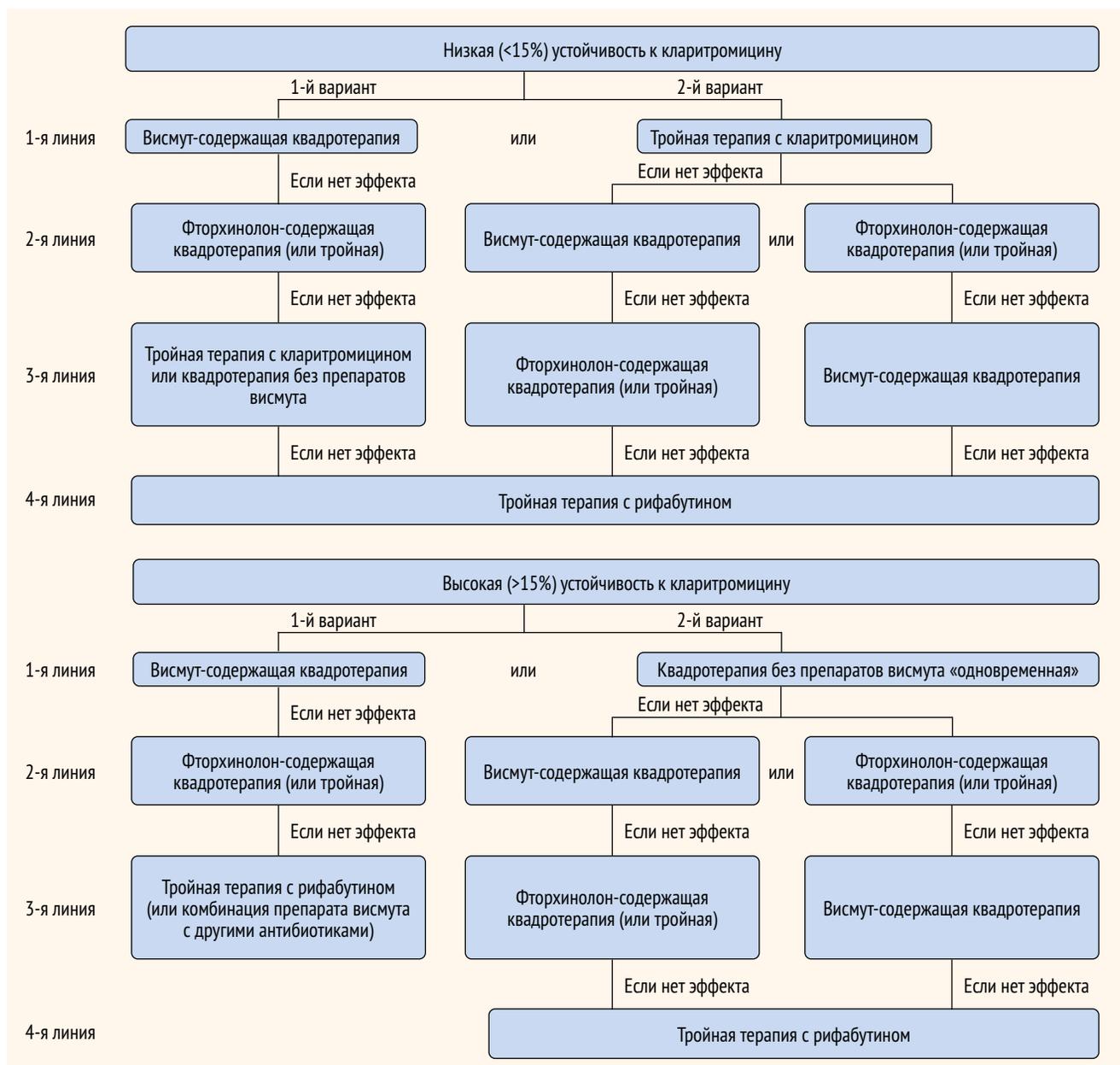
консенсусе, сделан упор на важность локальной резистентности с ограничением выбора тройной терапии регионами с низкой резистентностью к кларитромицину (*рис.*). Отдельно стоит отметить, что рекомендуется 14-дневная продолжительность терапии для основных базовых схем эрадикации первой линии, включая тройную терапию с кларитромицином, висмут-содержащую квадротерапию, а также квадротерапию без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») [4].

Согласно метаанализу Д.Н. Андреева и соавт. 2020 г., целью которого явилась систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России, резистентность микроорганизма к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ: 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ: 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ: 0,281–3,202), левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ: 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ: 0,353–2,163), а двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ: 1,136–4,345) (*табл. 1*) [23]. Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный Маастрихтским консенсусом порог в 15%, что позволяет рассматривать тройную схему с кларитромицином в качестве терапии I линии, что согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации 2020 г. Вместе с тем, по данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*, тройная терапия с кларитромицином и амоксициллином, назначаемая в России в 56% случаев, демонстрирует низкую эффективность (mITT) 80% [24]. Поэтому для достижения максимальной эффективности лечения инфекции *H. pylori* в России целесообразно использовать методы, повышающие эффективность классической тройной терапии.

Схемами эмпирического выбора **второй линии** (когда тест на чувствительность к антибактериальным препаратам недоступен) являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также висмут-содержащая квадротерапия [4]. Недавний метаанализ показал, что в сравнении с 7-дневной тройной терапией с кларитромицином фторхинолон-содержащие схемы показывают значительно большую эффективность (ОШ: 4,29, 95% ДИ: 1,67–12,12), в т. ч. превышая висмут-содержащую квадротерапию (ОШ: 2,25, 95% ДИ: 1,10–4,62) [25]. Лимитирующим фактором использования фторхинолон-содержащих схем лечения может являться лишь высокая резистентность к антибактериальным препаратам этого ряда с динамикой к росту. Так, в ряде последних метаанализов показано, что первичная устойчивость к левофлоксацину в США находится на уровне 37,6% (95% ДИ: 26,3–50,4%), в Китае – 35% (95% ДИ: 30–40%), а в России – 20% (95% ДИ: 12,6–28,6) [23, 26, 27].

В качестве **терапии «спасения»** при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование

- **Рисунок.** Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт VI 2022 г. в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам
- **Figure.** *H. pylori* ET regimens regulated by the 2022 Maastricht VI consensus depending on the antimicrobial resistance rates



тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин) [4]. Действительно, рифабутин рассматривается как перспективное средство в рамках ЭТ, поскольку *H. pylori* обладает высокой *in vitro* чувствительностью к данному препарату, а также не имеет перекрестных механизмов резистентности с кларитромицином, метронидазолом или левофлоксацином. Недавний систематический обзор и метаанализ J.P. Gisbert 2021 г., обобщивший результаты 39 исследований (более 9000 пациентов), продемонстрировал, что устойчивость патогена к рифабутину находится на крайне низком уровне – 0,13% (95% ДИ: 0,04–0,22) [28]. Подобные результаты были получены в последнем метаанализе в США – 0,17% (95% ДИ: 0,0–10,9%) [29]. Согласно данным регистра Hp-EuReg, проанализировавшего 500 случаев применения рифабутин

● **Таблица 1.** Резистентность *H. pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований [23]

● **Table 1.** *H. pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies [23]

Антибактериальный препарат	Показатель резистентности	Показатель гетерогенности
Кларитромицин	10,39% (95% ДИ: 7,103–14,219)	$I^2 = 61,29\%$
Метронидазол	33,95% (95% ДИ: 15,329–55,639)	$I^2 = 96,46\%$
Амоксициллин	1,35% (95% ДИ: 0,281–3,202)	$I^2 = 54,64\%$
Левофлоксацин	20,0% (95% ДИ: 12,637–28,574)	$I^2 = 82,17\%$
Тетрациклин	0,98% (95% ДИ: 0,353–2,163)	$I^2 = 0,00\%$
Кларитромицин + метронидазол	2,37% (95% ДИ: 1,136–4,345)	$I^2 = 29,49\%$

в схемах эрадикации, эффективность его применения в схемах второй линии составила 78%, третьей – 80%, а четвертой – 66% [30]. Таким образом, данный антибактериальный препарат обладает существенным потенциалом для использования в рамках терапии «спасения» и может рассматриваться в России. Вместе с тем этот вопрос требует дальнейшего изучения [31].

Отдельно в консенсусе Маастрихт VI рассматривается приоритизация схем ЭТ у пациентов с аллергией на антибактериальные препараты пенициллинового ряда, у которых использование амоксициллина невозможно [4]. Стоит отметить, что эта категория пациентов достаточно обширна и составляет от 5 до 10% от общего пула больных [32, 33]. Экспертами консенсуса у пациентов с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с висмутом, тогда как в качестве терапии второй линии – квадротерапия с висмутом (если она не была назначена ранее) и схема, содержащая фторхинолоны (ИПП + левофлоксацин + кларитромицин) [4]. В свою очередь, замена амоксициллина на метронидазол в схеме классической тройной терапии считается неприемлемой. Эта позиция подтверждается данными Европейского регистра по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* (Hp-EuReg), который продемонстрировал, что у пациентов с аллергией на пенициллин показатель эффективности квадротерапии с висмутом значительно превышает таковой при использовании схемы с ИПП, кларитромицином и метронидазолом (91% против 69%,  $p < 0,001$ ) [34].

Состав и режим дозирования вышеперечисленных схем ЭТ представлен в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Детализация схем эрадикационной терапии: состав и режим дозирования

● **Table 2.** Details of ET regimens: composition and dose schedule

Название схемы	Препараты и дозировка
Тройная терапия с кларитромицином	ИПП + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)
Висмут-содержащая квадротерапия	ИПП + висмут (120 мг 4 раза в сутки) + тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки) + метронидазол (500 мг 3 раза в сутки)
Квадротерапия без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая»)	ИПП + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + метронидазол (500 мг 3 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая тройная терапия	ИПП + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая квадротерапия	ИПП + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + висмут (120 мг 4 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая тройная терапия для пациентов с аллергией на пенициллины	ИПП + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки)
Тройная терапия с рифабутином	ИПП + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + рифабутин (150 мг 2 раза в сутки)

Особое внимание в консенсусе Маастрихт VI уделено контролю эрадикации. Он должен проводиться через 4–6 нед. после завершения терапии. При этом для повышения диагностической ценности контрольного теста настоятельно не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 нед. перед исследованием. ИПП следует отменить за 14 дней до теста.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций рекомендует для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной ЭТ и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России применять дополнительные меры по повышению ее эффективности [16]:

- подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств;
- пролонгация курса до 14 дней;
- назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной);
- использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол);
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки);
- добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки);
- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований.

Действительно, учитывая тренд к росту антибиотико-резистентности *H. pylori*, последние результаты крупных исследований и метаанализов свидетельствуют о прогрессивном снижении эффективности схем эрадикации [35–38]. Эти данные актуализируют необходимость оптимизации существующих схем эрадикации [39–44]. В этом направлении убедительные данные, подтвержденные крупнейшими метаанализами, продемонстрированы при добавлении препарата висмута в состав схем; использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), в наименьшей степени зависящих от фенотипических вариантов клиренса (рабепразол и эзомепразол); удвоении суточной дозировки ИПП в рамках эрадикации; добавлении пробиотиков в состав схем эрадикации [45–50]. Помимо этого, достаточно перспективным представляется добавление гастропротектора ребамипида (Ребагит) к схемам эрадикации [51, 52]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах было показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию IL-8, индуцированную *H. pylori* [53, 54]. В двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,737, 95% ДИ:

1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ: 1,312–2,343) [55, 56]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,162, 95% ДИ: 1,268–3,685) (табл. 3) [57]. Дополнительным преимуществом ребамипида, актуализирующим его применение у *H. pylori*-инфицированных пациентов, является эффективность препарата в рамках редукции воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, которые могут сохраняться даже после успешной эрадикации *H. pylori*. Согласно последним клиническим рекомендациям

● **Таблица 3.** Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*: результаты метаанализов

● **Table 3.** Efficacy of the use of Rebamipide in *H. pylori* ET regimens: results of meta-analyses

Автор, год	Популяция(и)	Количество включенных исследований, n	Результат, ОШ и 95% ДИ
T. Nishizawa et al., 2014 [53]	Япония, Южная Корея	6	1,737 (1,194–2,527)
D.N. Andreev et al., 2019 [54]	Япония, Южная Корея, Россия	11	1,753 (1,312–2,343)
Д.Н. Андреев и др., 2022 [55]	Россия	6	2,162 (1,268–3,685)

● **Таблица 4.** Основные преимущества и ограничения стратегий лечения инфекции *H. pylori*

● **Table 4.** Main advantages and limitations of *H. pylori* treatment strategies

Индивидуализированная стратегия лечения – на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам	Эмпирическая стратегия лечения – на основе информации о резистентности к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе
<p><b>Преимущества:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Позволяет проводить исследование резистентности с течением времени</li> <li>• Обеспечение индивидуального лечения</li> <li>• Сокращение ненужного назначения антибиотиков</li> <li>• Может ограничить появление устойчивости к антибиотикам во всем мире</li> <li>• Может позволить назначать стандартную тройную терапию на основе кларитромицина пациентам с чувствительными к кларитромицину штаммами в регионах с высокой общей резистентностью к кларитромицину</li> <li>• Молекулярные тесты (ПЦР), основанные на образце стула, могут позволить использовать более удобные методы</li> <li>• Тесты на чувствительность можно рекомендовать регулярно проводить в специализированных центрах для оценки распространенности устойчивости к антибиотикам при лечении пациентов, ранее не получавших лечения, а также оценки влияния любой такой устойчивости на эффективность лечения</li> </ul> <p><b>Ограничения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лучшее время для выполнения посева (до первого лечения или только после неудачи в лечении) остается спорным моментом</li> <li>• Требуется выполнение эндоскопии, что дорого и неудобно</li> <li>• Низкий уровень принятия эндоскопии пациентами</li> <li>• Поскольку большинство результатов эндоскопии являются нормальными, эта процедура не способствует лечению</li> <li>• Посев требует времени и опыта</li> <li>• Посев не всегда доступен на регулярной основе</li> <li>• Посев имеет низкую чувствительность (&lt;80%)</li> <li>• Несовершенная корреляция между тестированием на чувствительность, проведенным путем посева и с помощью ПЦР</li> <li>• Посев дает полезную информацию только для кларитромицина, метронидазола и хинолонов</li> <li>• Несовершенная корреляция между результатами <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (в основном для метронидазола)</li> <li>• Высокая стоимость (в основном из-за эндоскопии)</li> </ul>	<p><b>Преимущества:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стратегия «тестируй и лечи» при диспепсии рекомендуется всеми консенсусами (для молодых пациентов без тревожных симптомов)</li> <li>• Резистентность к амоксициллину и тетрациклину встречается крайне редко, поэтому их можно назначать эмпирически</li> <li>• Резистентность <i>in vitro</i> к висмуту не описана, поэтому его также можно назначить эмпирически</li> <li>• Резистентность <i>in vitro</i> к метронидазолу оказывает ограниченное влияние на эффективность лечения при достаточно длительном лечении и в высоких дозах</li> <li>• Позиция в случае неудачи ясна: не назначать повторно ни один из антибиотиков, к которым <i>H. pylori</i>, вероятно, приобрел резистентность</li> <li>• Рифабутин и фуразолидон являются хорошей альтернативой для эмпирического лечения после нескольких неудач эрадикации</li> <li>• Кумулятивный уровень эрадикации <i>H. pylori</i> с помощью нескольких последовательных эмпирически назначенных терапий спасения достигает почти 100% эффективности</li> </ul> <p><b>Ограничения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Резистентность <i>H. pylori</i> к антибиотикам во всем мире достигла тревожного уровня</li> <li>• Эмпирическое лечение может увеличить возникновение устойчивости к антибиотикам во всем мире</li> <li>• В некоторых случаях это будет означать назначение антибиотика, который не будет эффективным</li> <li>• Увеличение количества ненужных назначений антибиотиков</li> <li>• Не позволяет проводить исследования резистентности</li> <li>• Не предоставляет индивидуальное лечение</li> <li>• Может вызвать временное повышение устойчивости некоторых бактерий к антибиотикам</li> <li>• Может вызвать кратковременное нарушение микробиоты кишечника после эрадикации <i>H. pylori</i></li> </ul>

Российской гастроэнтерологической ассоциацией и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» 2021 г., пациентам с хроническим гастритом, в т.ч. атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед. [16]. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [51, 52]. В двух независимых исследованиях К. Naguma et al. 2002 г. и Т. Kamada et al. 2015 г. с длительным периодом наблюдения (12 мес.) было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков хронического гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [58, 59].

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В консенсусе Маастрихт VI впервые подробно рассматриваются две основные актуальные стратегии ЭТ: индивидуализированная – на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам и эмпирическая – на основе информации о резистентности к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе, обе из которых имеют ряд преимуществ и недостатков (табл. 4) [4].

В целом приоритизация делается в сторону индивидуализированной терапии, которая позволяет достигать лучших результатов за счет селективного подбора антибактериальных препаратов. Действительно, с учетом возрастающей антибиотикорезистентности новым в сравнении с предшествующим консенсусом является положение о молекулярных методах диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину. Более того, перед назначением любых схем терапии, содержащих кларитромицин, рекомендуется проведение теста на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или бактериологических методов, если они доступны. В России ведется разработка молекулярно-генетической тест-системы с определением мутаций в генах, ответственных за резистентность к кларитромицину *S23* и левофлоксацину *gyrA* [60].

Для молекулярного тестирования с помощью ПЦР предлагается использовать биоптаты желудка, извлеченные из экспресс-тестов на уреазу (быстрый уреазный тест). Последний метаанализ O.P. Nyssen et al. 2022 г., обобщивший результаты 54 исследований (более 14 000 пациентов), продемонстрировал значимое преимущество индивидуализированной терапии над эмпирической как в общем пуле включенных исследований (ОР: 1,12; 95% ДИ: 1,08–1,17), так и среди рандомизированных контролируемых исследований (ОР: 1,16; 95% ДИ 1,11–1,22) [61]. Вместе с тем экспертами консенсуса уточняется, что всеобщее рутинное применение данной тактики пока в преобладающем большинстве регионов мира невозможно и ее повсеместная обоснованность требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в качестве схем первой линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин

+ метронидазол) в соответствии с консенсусом Маастрихт VI. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%), а также в регионах с неизвестной устойчивостью к данному антибактериальному средству рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Схемами эмпирического выбора второй линии (когда тест на чувствительность к антибактериальным препаратам недоступен) являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также висмут-содержащая квадротерапия. В качестве терапии «спасения» при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин).

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций рекомендует для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной ЭТ и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России применять дополнительные меры по повышению ее эффективности (подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств; пролонгация курса до 14 дней; назначение дважды в день повышенной дозы ИПП; использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол); добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований).

Поступила / Received 20.03.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023  
Принята в печать / Accepted 11.04.2023

## Список литературы / References

- Elbehiry A., Marzouk E., Aldubaib M., Abalkhail A., Anagreyah S., Anajirih N. et al. Helicobacter pylori Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):191. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191>.
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 11<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. 2488 p.
- Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458>.
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.
- Yuan C., Adeloye D., Luk T.T., Huang L., He Y., Xu Y. et al. The global prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):185–194. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00400-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00400-4).
- Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I. et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. <https://doi.org/10.1111/hel.12924>.
- Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068>.
- Pormohammad A., Mohtavinejad N., Gholizadeh P., Dabiri H., Salimi Chirani A., Hashemi A., Nasiri M.J. Global estimate of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1208–1218. <https://doi.org/10.1002/jcp.27114>.
- Kamangar F., Qiao Y.L., Blaser M.J., Sun X.D., Katki H., Fan J.H. et al. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer*. 2007;96(1):172–176. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603517>.

11. Matos J.I., de Sousa H.A., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(12):1431–1441. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328364b53e>.
12. Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G. Association of Helicobacter pylori babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06962-7>.
13. Lee Y.C., Chen T.H.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y. et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62:676–682. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-302240>.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет.* 2012;(8):10–19. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.  
Mayev I.V. Samsonov A.A. Andreev D.N., Kochetov S.A. Andreev N. Year. Dicheva D.T. Modern aspects of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Meditsinskiy Sovet.* 2012;(8):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека.* 2016;(6):24–33. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32883>.  
Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with Helicobacter pylori infection (on materials Kyoto consensus, 2015). *Farmateka.* 2016;(6):24–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32883>.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.  
Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;(4):70–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;(5):53–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.  
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S. et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;(5):53–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.
18. Godavathy P.K., Puli C. From Antibiotic Resistance to Antibiotic Renaissance: A New Era in Helicobacter pylori Treatment. *Cureus.* 2023;15(3):e36041. <https://doi.org/10.7759/cureus.36041>.
19. Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):435–445. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0876-0>.
20. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020;69(12):2113–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839>.
21. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
22. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(9):5–21. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>.  
Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(9):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>.
23. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив.* 2020;(11):24–30. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.  
Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;(11):24–30. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
24. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., Kupcinskas L., Bordin D., Pérez-Aisa Á. et al. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(2):e98–e108. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001482>.
25. Yeo Y.H., Hsu C.C., Lee C.C., Ho H.J., Lin J.T., Wu M.S. et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):59–67. <https://doi.org/10.1111/jgh.14462>.
26. Chen J., Li P., Huang Y., Guo Y., Ding Z., Lu H. Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2022;11(7):786. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070786>.
27. Ho J.J.C., Navarro M., Sawyer K., Elfanagely Y., Moss S.F. Helicobacter pylori Antibiotic Resistance in the United States Between 2011 and 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1221–1230. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001828>.
28. Gisbert J.P. Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Pathogens.* 2020;10(1):15. <https://doi.org/10.3390/pathogens10010015>.
29. Fiorini G., Zullo A., Vakil N., Saracino I.M., Ricci C., Castellì V. et al. Rifabutin Triple Therapy is Effective in Patients With Multidrug-resistant Strains of Helicobacter pylori. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(2):137–140. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000540>.
30. Nyssen O.P., Vaira D., Saracino I.M., Fiorini G., Caldas M., Bujanda L. et al. Experience with Rifabutin-Containing Therapy in 500 Patients from the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Med.* 2022;11(6):1658. <https://doi.org/10.3390/jcm11061658>.
31. Бакулина Н.В., Савилова И.В., Кондакова М.Н., Бордин Д.С. Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России? *Эффективная фармакотерапия.* 2022;(42):54–59. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/sleduet\\_li\\_rekomendovat\\_primenenie\\_rifabutina\\_i\\_rifampitsina\\_dlya\\_eradikatsii\\_helicobacter\\_pylori\\_v\\_.html](https://umedp.ru/articles/sleduet_li_rekomendovat_primenenie_rifabutina_i_rifampitsina_dlya_eradikatsii_helicobacter_pylori_v_.html).  
Bakulina N.V., Savilova I.V., Kondakova M.N., Bordin D.S. Should we recommend the use of rifabutin and rifampicin for Helicobacter pylori eradication in Russia? *Effective Pharmacotherapy.* 2022;(42):54–59. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/sleduet\\_li\\_rekomendovat\\_primenenie\\_rifabutina\\_i\\_rifampitsina\\_dlya\\_eradikatsii\\_helicobacter\\_pylori\\_v\\_.html](https://umedp.ru/articles/sleduet_li_rekomendovat_primenenie_rifabutina_i_rifampitsina_dlya_eradikatsii_helicobacter_pylori_v_.html).
32. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):476. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0476-y>.
33. Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin allergy. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2338–2351. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1807761>.
34. Nyssen O.P., Pérez-Aisa Á., Tepes B., et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg). *Helicobacter.* 2020;25(5):e12686. <https://doi.org/10.1111/hel.12686>.
35. Feng L., Wen M.Y., Zhu Y.J., Men R.T., Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther.* 2016;23(3):e880–893. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000191>.
36. Puig I., Baylina M., Sánchez-Delgado J., López-Gongora S., Suarez D., García-Iglesias P. et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for Helicobacter pylori first-line treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2740–2753. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw220>.
37. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., Pérez-Aisa Á., Vaira D., Caldas M. et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021;70(1):40–54. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321372>.
38. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив.* 2019;(2):16–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.  
Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N. et al. European registry Helicobacter pylori (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;(2):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
39. 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. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90>.  
Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice.

- Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;(2):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90>.
40. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов. *Альманах клинической медицины.* 2021;(7):455–468. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-051>.
  - Bordin D.S., Krolevets T.S., Livzan M.A. Are physicians ready to comply with the guidelines for diagnosis and management of Helicobacter pylori-associated diseases: the survey results 2020–2021. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;(7):455–468. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-051>.
  41. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum.* 2013;(8):5–9. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
  - Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Micro and macroorganism factors affecting the effectiveness of antihelicobacter therapy. *Consilium Medicum.* 2013;(8):5–9. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
  42. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;(8):5–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
  - Maev I.V., Andreev D.N. Molecular genetic predictors of resistance to anti-Helicobacter pylori therapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;(8):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
  43. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. *Медицинский совет.* 2013;(10):11–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-10-11-15>.
  - Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.M., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of Helicobacter pylori resistance to antimicrobial drugs. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(10):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-10-11-15>.
  44. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач.* 2014;(2):34–39. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
  - Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.M. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: from clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschi Vrach.* 2014;(2):34–39. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
  45. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. *Helicobacter.* 2017;22(4). <https://doi.org/10.1111/hel.12592>.
  - Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut.* 2016;65(5):870–878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>.
  46. Alkim H., Koksal A.R., Boga S., Sen I., Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of Helicobacter pylori. *Am J Ther.* 2017;24(6):e751–e757. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000389>.
  - Wang F., Feng J., Chen P., Liu X., Ma M., Zhou R. et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(4):466–475. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.04.004>.
  47. Zhu X.Y., Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Dig Dis.* 2017;18(4):195–202. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12466>.
  48. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив.* 2021;(2):158–163. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200608>.
  - Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;(2):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200608>.
  51. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. <https://doi.org/10.1586/egh.10.25>.
  52. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020;(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
  - Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
  53. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895–1899. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.8.1895>.
  54. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W. et al. Protective effect of rebamipide against Helicobacter pylori-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):441–448. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1299-x>.
  55. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(4):20–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>.
  56. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
  57. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum.* 2022;(5):333–338. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
  - Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S. Effectiveness of Rebamipide as a part of the Helicobacter pylori eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum.* 2022;(5):333–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
  58. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M. et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47(4):862–867. <https://doi.org/10.1023/a:1014716822702>.
  59. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
  60. Цапкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А., Баратова И.В., Войнован И.Н., Дехнич Н.Н. и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у *Helicobacter pylori*. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;(42):16–21. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/928/Цапкова.pdf>.
  - Tsapkova L.A., Polyakova V.V., Bodunova N.A., Baratova I.V., Voynovan I.N., Dekhnic N.N. et al. Possibilities of the molecular genetic method for detecting resistance to clarithromycin and levofloxacin in Helicobacter pylori. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;(42):16–21. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/928/Цапкова.pdf>.
  61. Nyssen O.P., Espada M., Gisbert J.P. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:913436. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.913436>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин

Написание текста – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, К.А. Никольская, А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Обзор литературы – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, К.А. Никольская, А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Перевод на английский язык – А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Редактирование – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, К.А. Никольская, А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin

Text development – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Aida R. Dzhabarova, Valeriya V. Cherenkova

Literature review – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Aida R. Dzhabarova, Valeriya V. Cherenkova

Translation into English – Aida R. Dzhabarova, Valeriya V. Cherenkova

Editing – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin

Approval of the final version of the article – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Aida R. Dzhabarova, Valeriya V. Cherenkova

**Информация об авторах:**

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

**Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский научный клинический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Ивана Седых, д. 1; dbordin@mail.ru

**Никольская Карине Аксельевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский научный клинический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; заведующая организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; k.nikolskaya@mknc.ru

**Джафарова Аида Рамизовна**, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; abb.keat@mail.ru

**Черенкова Валерия Васильевна**, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; valeriya\_star@mail.ru

**Information about the authors:**

**Dmitry N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

**Dmitry S. Bordin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tver State Medical University; 1, Ivan Sedykh St., Tver, 170100, Russia; dbordin@mail.ru

**Karine A. Nikolskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Head of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; k.nikolskaya@mknc.ru

**Aida R. Dzhaferova**, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; abb.keat@mail.ru

**Valeriya V. Cherenkova**, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; valeriya\_star@mail.ru