

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI* ПРИ ВЫСОКОЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
(обзор литературы)

И.А. ЕМЕЛЬЯНОВ

Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск-32, 357532, Россия, email: apteka5mg@gmail.com

Аннотация. Цель работы: проанализировать источники литературы по современным подходам к повышению эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* в условиях высокой антибиотикорезистентности. **Материалы и методы исследования.** Изучение баз данных научных публикаций, нормативно-правовых документов и статистических данных России и других стран. **Результаты и их обсуждение.** Анализ существующих данных и всех пяти Консенсусов по проблеме показал актуальность изучения этой инфекции, а также необходимость повышения эффективности антихеликобактерной терапии, а именно поиск путей контроля воспалительного ответа слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта вместе с эрадикацией *Helicobacter pylori*. Указанное связано с тем, что *Helicobacter pylori* может приобретать антибиотикорезистентность. Именно поэтому на сегодняшний день необходима разработка стратегии, а также поиск современных подходов лечения для случаев заболеваний с резистентностью к эрадикационному лечению. Терапия *Helicobacter pylori* довольно часто назначается выборочно, при этом недостаточно разработана и характеризуется неудовлетворительными результатами при сопоставлении с лечением прочих инфекционных болезней. **Заключение.** Обзор литературы показал, что решение проблемы эрадикации *Helicobacter pylori* предоставит возможность предотвратить развитие осложнений, связанных с данной инфекцией.

Ключевые слова: эрадикация, эффективность, антибиотикорезистентность, инфекция, *Helicobacter pylori*.

MODERN APPROACHES TO INCREASING EFFICIENCY OF *H. PYLORI* ERADICATION IN THE CONDITIONS OF HIGH ANTIBIOTIC RESISTANCE
(literature review)

I.A. EMEL'YANOV

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training, the Ministry of Health and Care Services of the Russia Federation, Kalinina Ave., 11, Pyatigorsk-32, 357532, Russia, email: apteka5mg@gmail.com

Abstract. Objective: to analyze the literature on modern approaches to improving the eradication efficiency of *Helicobacter pylori* in conditions of high antibiotic resistance. **Material and methods.** Studying databases of scientific publications, regulatory documents and statistical data of Russia and other countries. The analysis of existing data on the problem showed the relevance of studying this infection, as well as the need to increase the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy, namely the search for ways to control the inflammatory response of the gastrointestinal tract along with the eradication of *Helicobacter pylori*. This is because *Helicobacter pylori* can acquire antibiotic resistance. That is why today the development of a strategy is necessary, as well as the search for modern treatment approaches for cases of diseases with resistance to eradication treatment. Therapy of *H. pylori* is often prescribed selectively, but it is not sufficiently developed and is characterized by unsatisfactory results when compared with the treatment of other infectious diseases. **Conclusion.** A review of the literature showed that the problem of eradication of *H. pylori* is recognized as global, and its solution will provide an opportunity to prevent the development of complications associated with this infection. In the form of drugs established for eradication, those that can effectively act on *H. pylori* infection, and act in a wide variation in pH and for which resistance is not developed, have been identified.

Key words: eradication, effectiveness, antibiotic resistance, infection, *Helicobacter pylori*.

История диагностических и терапевтических рекомендаций заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori*, насчитывает более 20 лет, начиная с публикации в 1994 году согласованных рекомендаций Национального института здравоохранения США, в которых признается необходимость антихеликобактерной терапии у пациентов с язвенной болезнью. Первые европейские руководящие принципы были приняты в небольшом голландском городке Маастрихт в 1996 году и стали первыми стандартизированными и согласованными руководящими принципами для диагностики и лечения пациентов в Европейском регионе, имеющих инфекцию *Helicobacter pylori*. Маастрихтский согласительный документ было подготовлено такими специалистами как *Megraud F., Malferteiner P., O Morain C., Graham D.*, которые сформировали, возглавляли и по-прежнему возглавляют Европейскую исследовательскую группу по хеликобактерной инфекции. Указанные рекомендации были созданы на основе научных данных, мнениях экспертов и практикующих врачей. В рекомендациях представлены все существующие проблемы, связанные с *Helicobacter pylori*: методы диагностики, строгие и рекомендуемые показания к эрадикации, а также различные варианты эрадикационного лечения. Именно проблема искоренения хеликобактерной инфекции была и остается ключевой в этом издании. В период с 1983 года было опубликовано большое количество открытых клинических испытаний по искоренению инфекционного заболевания. Проведен анализ бесполезности эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании монотерапии висмутом, а также отдельными антибактериальными препаратами и ингибиторами секреции соляной кислоты (фамотидин и омепразол) при длительном применении. Все эти данные подробно проанализированы в монографии «Инфекция *Helicobacter pylori*. Аспекты патогенеза и лечения». *Brocades Pharma Yamanouchi Group* (Нидерланды), опубликованная под эгидой фармацевтической компании, представляет анализ результатов более 100 работ, показывающих бесполезность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании комбинации препаратов висмута (28 дней) с амоксициллином, метронидазолом, кларитромицином и тетрациклином (10-14 дней). Только комбинация висмута с двумя антибиотиками позволила достичь эрадикации выше 80%. Но из-за осторожного отношения медицинского сообщества к препаратам висмута в соответствии с Маастрихтским Консенсусом был рекомендован действенный курс эрадикационного лечения, включающего применение *ингибитора протонной помпы* (ИПП) и 2-х антибактериальных препаратов с учетом потенциальной устойчивости микроорганизмов к ним. Семидневный курс терапии считался достаточным, и при неудаче курса лечения препаратами первой линии, перед назначением лекарственных средств второй линии, были рекомендованы эндоскопия, выделение чистой культуры и определение ее восприимчивости к антибактериальным препаратам [13-15].

Таким образом, данную проблему ученые и врачи со всего мира пытаются решить в течение десятилетий, однако до сегодняшнего дня остаются нерешенными многие вопросы, на решении которых и сделан акцент в данной статье.

Цель работы – проанализировать источники литературы по современным подходам к повышению эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* в условиях высокой антибиотикорезистентности.

Материалы и методы исследования. Изучение баз данных научных публикаций, нормативно-правовых документов и статистических данных России и других стран.

Результаты и их обсуждение. Маастрихтский Консенсус 1996 года оказал большое влияние на терапию пациентов с хеликобактерной инфекцией и ускорил проведение эрадикационного лечения [25]. Однако для практикующих врачей были непонятными вопросы касательно показаний к эрадикации *Helicobacter pylori*, способов и схем лечения. Поэтому первые исходные рекомендации, с тем чтобы создать более полное практическое руководство по современному лечению пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* для использования в клинической практике, были пересмотрены и дополнены в 2000 году в отчете второго Консенсуса (Маастрихт) [5]. Новый рекомендованный режим лечения был назван «тройной терапией». Он основан на использовании двух антибиотиков (в основном, кларитромицин и амоксициллин) и ИПП в рутинной дозе два раза в сутки коротким семидневным курсом. Тем не менее, ни одна антимикробная схема в контролируемых исследованиях не обеспечивала 100% эрадикации. Во время второго Консенсуса средний уровень эрадикации *Helicobacter pylori* в европейских странах с использованием тройного лечения составлял 80-85%. Поэтому в случаях неудачного лечения препаратами первой линии были разработаны препараты второй линии, оптимальной из которых была «квадротерапия» (ИПП, висмут, тетрацилин и метронидазол). Таким образом, основной принцип лечения, установленный во время этого Консенсуса, заключается в том, что схема эрадикации с задействованием лекарственных средств первой и второй линий рассматриваются вместе терапии [7]. Рекомендуемая схема назначения препаратов второй линии обычно успешна в случае изначальной неэффективности препаратов, содержащих кларитромицин, но не всегда помогает в случае изначальной неэффективности препаратов, содержащих метронидазол. Поэтому выбор препаратов второй линии находился в зависимости от первоначального лечения. В случае изначального использования веществ, содержащих кларитромицин, то препараты, содержащие метронидазол, использовали в качестве второй линии в качестве метода выбора [3, 4, 6]. Неотъемлемым следствием терапевтической стратегии было то, что в начале лечения нежелательно сочетать кларитромицин и метронидазол. Во время второго Консенсуса настоятельно рекомендо-

вана комбинация ИПП, кларитромицина и амоксициллина для лечения препаратами первой линии. Эта комбинация предпочтительнее комплекса, состоящего из кларитромицина, ИПП и метронидазола. В 2005 году в Италии было принято другие рекомендации (Маастрихт-III) [8]. К тому времени, когда новый Консенсус был принят, показатели устойчивости *Helicobacter pylori* к ряду лекарств значительно возросли. Так, параметры лекарственной резистентности *Helicobacter pylori* к метронидазолу были на уровне 19-42% в Европе и 33-37% – в США и более 50% – в развивающихся государствах. Для кларитромицина аналогичные показатели были на уровне 13% в США и отличались высокими цифрами в странах Европы (24%). Параметры лекарственной резистентности к амоксицилину и тетрациклину были небольшими и не характеризовались клиническим значением. Схема эрадикации в виде средств первой линии оставалась тройной. Было подчеркнуто, что метронидазол нужно было применять вместо амоксициллина тогда, когда распространенность среди населения устойчивых штаммов *Helicobacter pylori* к метронидазолу находилась на уровне менее 40%. Кроме того, согласно Консенсуса Маастрихт-III, была представлена поправка относительно того, что не следует назначать тройную схему, если устойчивость кларитромицина к *Helicobacter pylori* в конкретном регионе превышает 20%. По воззрению ряда экспертов, схема терапии первой линии обеспечивает оптимальную эффективность лечения. В рекомендациях написано, что альтернативой тройной схеме терапии может быть лечение второй линии – квадротерапия, но с крайне неоптимальной схемой лечения с использованием стандартных доз: ИПП, субсалицилата висмута, тетрациклина, метронидазола несколько раз в сутки. Длительность лечения – 7-14 дней. Было заявлено, что 14-дневные схемы несущественно, но все же более эффективны (разница 12%) при сопоставлении с 7-ми дневными схемами. Вместе с этим, выявлено, что 14-ти дневная терапия была экономически не оправданной. В 2010 г. в Италии снова были внесены видоизменения в диагностические и терапевтические рекомендации касательно *Helicobacter pylori*. В соответствии с этими согласованными рекомендациями (Маастрихт-IV) было дополнено предложение об осуществлении эрадикационного лечения у больных с анемиями различного генеза и заболеваниями крови. Для эрадикации *Helicobacter pylori* было предложено несколько схем как первой, так и второй линий [1,11].

Лечение первой линии соответствовало предыдущему Консенсусу, с применением тройного лечения, заключающегося в комплексе из ИПП и двух антибактериальных препаратов, амоксициллина, кларитромицина или метронидазола. Проведенные исследования позволили заключить, что в основном действенность тройного лечения низкая – в 18% случаев она была выше 85%, а в 60% – не доходила 80% при необходимом уровне равном приблизительно 90%. Вероятно, указанное было связано с выработыванием резистентности к *Helicobacter pylori* и недостаточной приверженностью больными, а именно: несоблюдением режима, дозы и продолжительности приема лекарственных средств. Учитывая все вышеизложенное, в новом Консенсусе сохранена рекомендация предыдущего Консенсуса о необходимости использования квадротерапии (метронидазол, ИПП, висмут и тетрациклин), а также терапии второй линии в виде базового режима терапии [25].

Попытки ввести согласованные 10-дневные и комбинированные последовательные схемы одновременного лечения не были успешными, их действенность была весьма сомнительной. Кроме того, для увеличения эффективности эрадикационного лечения было предложено: дальнейшее повышение длительности терапии до 10-14 дней, дополнение лечения резервными антибактериальными препаратами, использование трех видов антибактериальных препаратов, увеличение подавления кислотообразования и включение антибактериальных препаратов и пробиотиков в схемы терапии.

Консенсус Маастрихт-V был проведен в 2015 году. В этой статье мы приводим важнейшие тезисы этого Консенсуса по лечению вызванных *Helicobacter pylori* инфекций [9, 12]. В разделе об эрадикационном лечении подтверждается позиция Маастрихта-IV о том, что устойчивость *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам имеет тенденцию к увеличению во всех регионах мира. Однако приведенные данные практически не сильно отличаются от предыдущих рекомендаций. Давно известно, что устойчивость к *Helicobacter pylori* к амоксицилину не вырабатывается, и встречающиеся в природе штаммы *Helicobacter pylori*, устойчивые к амоксицилину, встречаются крайне редко. Если определение культуры и стандартной чувствительности к противомикробным препаратам проводят *in vitro*, то это абсолютно не отражает ситуацию *in vivo*, когда устойчивость оценивают по результату эрадикационной терапии, полученной в группе, получавшей лечение по определенной схеме. Эксперты стран Европейского союза, по видимому, совместно с фармацевтическими компаниями продолжают рекомендовать все те же антибактериальные препараты (тетрациклин, кларитромицин, метронидазол), которые стали применять в начале «эры *Helicobacter*». За это время не было создано ни одного конкретного средства для эрадикации *Helicobacter pylori*, и только амоксициллин из используемых препаратов заслуживает интереса. Рекомендации Маастрихт-V во многом совпадают с Консенсусом Маастрихт-IV. Применение лечения второй и третьей линий, более высоких дозировок ИПП, одновременные, последовательные или комбинированные одновременные последовательные схемы также одобрены. Выше мы уже упоминали, что метаанализ, проведенный за весь период после разработки Маастрихтских соглашений, показывает довольно низкий уровень эффективности в ликвидации инфекции *Helicobacter pylori*. В более чем половине иссле-

довательских работ эффективность не достигла 80%, хотя основными причинами считаются повышенная резистентность возбудителя к применяемым антибиотикам, нарушение пациентами режима и продолжительности лечения, а также несоблюдение их дозировок. Исключение таких случаев по протоколу искусственно повышало эффективность эрадикационной терапии. Неоднократно упоминалось, что при немедленной терапии эффективность эрадикации значительно ниже, чем указано в мета-анализах, и в большинстве случаев не превышает 50-60% при любых режимах лечения [2].

Существуют исследования японских гастроэнтерологов, опубликованное в журнале гастроэнтерологии, в котором приняли участие 138 специализированных отделений и клиник 15 ведущих университетов Японии. В рандомизированном двойном слепом обследовании больных подвергали влиянию поддерживающего лечения антагонистами H_2 -гистаминовых рецепторов на возникновение обострений заболевания в течение 12 месяцев после тройного лечения препаратами первой линии с применением лансопризола (6-8 недель) и кларитромицина с амоксициллином (7 дней). До лечения наличие инфекции *Helicobacter pylori* определяли бактериологическим, уреазным и гистологическим тестами. Инфекция *Helicobacter pylori* с язвенной болезнью желудка составила 87%, а с язвой двенадцатиперстной кишки – 91%. После терапии определение наличия инфекции *Helicobacter pylori* не проводилось, учитывая, что действенность эрадикации равна около 98% при использовании тройной терапии. Выявлено, что поддерживающее лечение не действует на количество обострений: при поддерживающей терапии при язвенной болезни желудка число обострений составило 25%, без него – 27%, а при язве двенадцатиперстной кишки 39% и 43% соответственно. Косвенно эти цифры указывают на очень низкую эффективность эрадикационной терапии и никоим образом не могут быть следствием повторного заражения [25]. Указанное в свою очередь может быть связано с тем, что длительное время эти антибактериальные препараты использовались для лечения других болезней, однако не были предназначены непосредственно для лечения *Helicobacter pylori*. Кроме этого, как отмечают авторы, преимущества ингибиторов протонной помпы в эрадикационной терапии также неоправданно преувеличены. Это связано с тем, что ИПП используются без установления к ним чувствительности, хотя около 20% пациентов невосприимчивы к этой группе лекарственных средств [16-19, 24].

Использование квадротерапии более действенно при эрадикации *Helicobacter pylori*. Учеными часто предлагалось применять подобные схемы в виде первой линии без расширения сроков. Однако многие авторы в своих научных работах до недавнего времени опровергали необходимость эрадикации *Helicobacter pylori* такими подходами, учитывая агрессивность многокомпонентного лечения, и указывая на недостаточную эффективность. Так, ученые указывали на большое количество нежелательных побочных эффектов, возникающих вследствие такого лечения. Тем не менее, на сегодняшний день представляется возможным использовать большое разнообразие препаратов, которые в комплексе будут иметь достаточный эрадикационный эффект на инфекцию, а также обеспечат минимальное число побочных реакций.

Следует также учесть, что при лечении часто остается неучтенным факт нахождения инфекции в глубине слизистого слоя, гидрофобная поверхность которого препятствует проникновению лекарства. При этом слизистый слой не является препятствием для *Helicobacter pylori*. В глубине слизистого слоя *Helicobacter pylori* располагается в участках с pH 6-7, в которых она размножается.

И последнее, большая часть врачей полагает, что препараты, направленные на борьбу с *Helicobacter pylori*, оказывают воздействие потому, что образуют значительные концентрации в желудочно-кишечном тракте. Надлежит учесть, что, например, кларитромицин имеет максимальные концентрации в тканях дыхательной системы, однако в желудочно-кишечном тракте его концентрация в четыре раза ниже независимо от используемой дозы. Именно поэтому необходимы лекарственные средства, которые смогут проникать непосредственно внутрь слизистой оболочки. Согласно исследованиям, для достижения этой цели бактерицидные препараты должны быть в жидкой форме (суспензии, сиропы), а не таблетированными. Когда 20 лет назад размышляли о возможности эрадикации *Helicobacter pylori* с помощью жидких лекарственных форм, публикаций по этому вопросу было недостаточно [25].

Коллоидный субцитрат висмута (Де-Нол) имеет сродство к поверхности слизистого слоя. Несколько десятилетий назад А. А. Ильченко и В. Б. Потапов исследовали механизм взаимодействия Де-Нол со слизистой оболочкой желудка. При помощи сканирующего микроскопа было обнаружено, что надмолекулярные глобулы препарата Де-Нол адсорбируются слизистой оболочкой желудка, после чего препарат попадает в место нахождения *Helicobacter pylori* и взаимодействует с бактерией. Имеются новые сведения, согласно которым препарат остается на слизистой оболочке даже через 12 часов после приема [24]. В связи с вышеуказанным, в настоящее время в ряде стран возобновлено разработку препарата Де-Нол в жидкой форме.

Предпочтение препаратов должно быть аргументировано характеристиками медикаментов, которые обеспечат наилучшие обстоятельства терапии, то есть быстрым облегчением болевого синдрома, эффективным рубцеванием язвы, полным разрушением бациллярной и кокковой форм *Helicobacter pylori*. Для снятия боли ингибиторы водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), и антагонисты H_2 -рецепторов гистамина почти эквивалентны, о чем имеется большое количество научных работ.

Скорость заживления язвенных дефектов при осуществлении достаточной и эффективной терапии зависит от размера язв, и, время достижения эрадикации *Helicobacter pylori* одинаково для указанных групп препаратов. Доказано, что эффективное влияние на инфекцию и более быстрое заживление язв (в течение 4-7 дней) происходит при назначении антагонистов H_2 -рецепторов гистамина. Это видно, когда терапия инициируется на наивысшей точке формирования язвенного дефекта. Рубцевание при применении антагонистов H_2 -рецепторов гистамина обусловлено многими механизмами, включая антиоксидантный эффект с подавлением активных форм кислорода, что в результате приводит к снижению воспалительной реакции.

Другой особенностью является то, что ингибиторы водородно-калиевой АТФ-азы, которые действуют в активной фазе переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте на 85-95% снижают желудочную фазу протеолитического каскада и оказывают, таким образом, содействие подавлению усвоения белков на 25-30%. Этот аспект терапии не соответствует положению о репаративных процессах пластического материала.

Именно поэтому, придавая значение вышеуказанным недостаткам эрадикации, было предложено следующую схему терапии:

1. ингибиторы H_2 -рецепторов гистамина;
2. лечение, состоящее из 4-х препаратов, в виде первой линии;
3. антибактериальные лекарственные средства, что не инициируют формирование лекарственной резистентности к *Helicobacter pylori*, и которые могут оказывать влияние при широком диапазоне водородного показателя терапии [10].

Итак, в виде лекарственных средств, установленных для эрадикации, выделены те, что могут эффективно действовать на инфекцию *Helicobacter pylori*, а также воздействуют в обширной вариации водородного показателя и для которых устойчивость не развита: Де-Нол – 240 мг, амоксициллин (флемоксин сольютаб) – 1000 мг, и энтерофурил (нифуроксазид) – 400 мг. Из нитрофурановых лекарственных средств выбор надлежит предоставлять нифуроксазиду, что получают в форме жидкой эмульсии. Представленные выше лекарственные средства после тщательного помола рекомендуется, согласно последним данным, разводить в 120-150 мл апельсинового сока. Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина третьего поколения, и, в особенности, фамотидин в обычной дозе, входят в схему квадротерапии при антихеликобактерном лечении во время неострого периода болезни [21-24].

Эрадикация достигается при обеспечении активной диффузии лекарственных средств вглубь слоя.

Исследования показали возможность лечения этого заболевания с новой стороны – при применении жидких форм препаратов, что предоставляет возможность получить более успешный результат в терапии, а также сократить продолжительность терапии и значительно снизить финансовые затраты вместе с повышением результативности самой эрадикации.

Исследование применения жидких форм лекарств при квадротерапии с задействованием более 100 пациентов подтверждает 100% эффективности эрадикации при использовании нескольких различных методов верификации *Helicobacter pylori* до и после терапии [25].

Выводы. Анализ всех пяти Консенсусов свидетельствует о постоянном поиске новых эффективных подходов из-за существующей неудовлетворенности результатами эрадикационного лечения.

Тем не менее, современный подход к эрадикации *Helicobacter pylori* должен быть направлен не только лишь на эрадикацию этой инфекционной болезни, но и на патогенетические механизмы хронизации указанного инфекционного процесса. Проблема эрадикации *Helicobacter pylori*, признана глобальной, и ее решение предоставит возможность предотвратить развитие осложнений, связанных с этой инфекцией.

Из лекарственных средств, рекомендованных для эрадикации, выделены те, что могут эффективно влиять на инфекцию *Helicobacter pylori*, а также воздействуют в обширной вариации водородного показателя и для которых устойчивость не развита.

Литература

1. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике // Терапевтический архив. 2017. №89 (2). С. 84–90.
2. Велиев А.М., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармако-экономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Медицинский совет. 2019. №3. С. 148–151.
3. Габитов Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* // Доказательная гастроэнтерология. 2017. №6 (4). С. 20–24.
4. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Прищепова Е.А., Козлов Р.С. Выбор антихеликобактерной терапии

у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. №12. С. 60–66.

5. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему // РМЖ. 2016. №24 (11). С. 673–677.

6. Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. №28 (2). С. 33–41.

7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. №140 (4). С. 103–110.

8. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А. Обзор основных положений консенсуса III рабочей итальянской группы по диагностике и лечению *H. Pylori*-инфекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. №5. С. 33–44.

9. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Маастрихт-V Флорентийский консенсус: рекомендации по лечению хеликобактерной инфекции // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2017. №3. С. 34–56.

10. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Еременко Н.Н., Александрова Т.А. Клинико-фармакологические аспекты резистентности к эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Антибиотики и химиотерапия. 2018. №63. С. 9–10.

11. Скворцов В.В., Емельянов Д.Н., Луньков М.В., Кузнецова Е.В., Бессонов А.А. Современные схемы антибиотикотерапии и ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки // Лекарственный вестник. 2019. №13 (2). С. 74.

12. Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» 2016 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. №27 (1). С. 35–43.

13. Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice // Therapeutic archive. 2017. №89 (2). С. 84–90.

14. Bordin D.S., Embutnieks Y.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S., Zaitsev O.V., Alekseenko S.A., Abdulkhakov R.A., Dehnich N.N., Osipenko M.F. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years // Therapeutic archive. 2019. №91 (2). С. 16–24.

15. Bordin D.S., Embutnieks Y.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S., Alekseenko S.A., Zaitsev O.V., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Livzan M.A. Evropeyskiy registr *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): analiz dannyykh 2360 bol'nykh, poluchavshikh terapiyu pervoy linii v Rossii // Therapeutic archive. 2018. №90 (2). С. 35–42.

16. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions / L. Boyanova [et. all.] // Expert review of clinical pharmacology. 2019. №12 (9). P. 909–915.

17. The relationship between previous antimicrobial use, antimicrobial resistance and treatment outcome among Alaskans treated for *Helicobacter pylori* infection / Bruce M.G. [et. all.] // GastroHep. 2019. №1 (4). P. 172–179.

18. Mutant selection window of clarithromycin for clinical isolates of *Helicobacter pylori* / Zi-H. Feng [et. all.] // BMC microbiology. 2019. №19 (1). 176 p.

19. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery / W. Gao [et. all.] // Advanced drug delivery reviews. 2018. №127. P. 46–57.

20. Matsumoto H., Akiko S., Graham D.Y. Current and Future // Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. 2019. №1149. P. 211–225.

21. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events // United European gastroenterology journal. 2016. №4 (4). P. 546–561.

22. Morozov I.A. Effective technology for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in the stomach // Polyclinic Gastroenterology. 2015. N 2. P. 29-32.

23. Morozov I.A. *Helicobacter Pylori* Eradication – A New Look at Old Problems // Gastroenterology C Medicine & Research. 2019. №2. P. 6.

24. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *helicobacter pylori* eradication / Nishizawa T. [et. all.] // Journal of clinical gastroenterology. 2015. №49 (6). P. 468–471.

25. Sabbagh P., Mohammadnia-Afrouzi M., Javanian M., Babazadeh A., Koppolu V., Vasigala V.R., Nouri H.R., Ebrahimpour S. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019. № 38 (1). P. 55–66.

References

1. Andreev DN, Dicheva D, Maev IV. Vozmozhnosti optimizatsii eradikatsionnoj terapii infektsii *Helicobacter pylori* v sovremennoj klinicheskoy praktike [Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice]. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(2):84-90. Russian.
2. Veliyev AM, Andreyev DN, Partsvania-Vinogradova YeV. Farmako-ekonomicheskij analiz klassicheskikh i al'ternativnykh skhem eradikatsionnoj terapii infektsii *Helicobacter pylori* [Pharmaco-economic analysis of classical and alternative schemes of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection]. *Meditsinskiy sovet*. 2019;3:148-51. Russian.
3. Gabibov RS, Dadamov RA, Ahmedov TS. Problemy rasprostraneniya, patogenez, diagnostiki i lecheniya hronicheskogo gastrita i yazvennoj bolezni, associirovannyh s infekciej *Helicobacter pylori* [Problems of distribution, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic gastritis and peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* infection]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017;6(4):20-4. Russian.
4. Dekhnich NN, Ivanchik NV, Prishchepova EA, Kozlov S. Vybor antihelikobakternoj terapii u vzroslykh [the Choice of antihelicobacter therapy in adults]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;12:60-6. Russian.
5. Evsyutina YUV. Eradikatsiya *H. pylori*: sovremennyy vzglyad na staruyu problem [eradication of *H. pylori*: a modern view of the old problem]. *RMZH*. 2016;24(11):673-7. Russian.
6. Dekhnich NN, Kozlov RS, Sablin OA, Prishchepova EA. Diagnostika *Helicobacter pylori* i vybor eradikatsionnoj terapii: rezul'taty anketirovaniya vrachej v razlichnykh regionah Rossijskoj Federatsii [Diagnosis of *Helicobacter pylori* and the choice of eradication therapy: results of a survey of doctors in various regions of the Russian Federation]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018;28(2):33-41. Russian.
7. Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Veliyev AM. Sovremennyye skhemy eradikatsionnoj terapii infektsii *Helicobacter pylori*: strategiya differentsirovannogo primeneniya, effektivnost' i bezopasnost' [Modern schemes of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: strategy of differentiated application, effectiveness and safety]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;140 (4):103-10. Russian.
8. Osadchuk AM, Davydkin IL, Gricenko TA. Obzor osnovnykh polozhenij konsensusa III rabochej ital'yanskoj gruppy po diagnostike i lecheniyu *H. Pylori*-infektsii [Review of the main provisions of the consensus of the third Italian working group on the diagnosis and treatment of *H. Pylori* infection]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;5:33-44. Russian.
9. Pimanov SI, Makarenko EV. Maastricht-V Florentijskij konsensus: rekomendatsii po lecheniyu helikobakternoj infektsii [Maastricht - V Florentine consensus: recommendations for the treatment of *Helicobacter* infection]. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2017;3:34-56. Russian.
10. Serebrova SYU, Prokofev AB, Eremenko NN, Aleksandrova TA. Kliniko-farmakologicheskie aspekty rezistentnosti k eradikatsionnoj terapii infektsii *Helicobacter pylori* [Clinical and pharmacological aspects of resistance to eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection]. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2018;63:9-10. Russian.
11. Skvorcov VV, Emel'yanov DN, Lun'kov MV, Kuznecova EV, Bessonov AA. Sovremennyye skhemy antibiotikoterapii i inhibitory protonnoj pompy v lechenii yazvennoj bolezni 12-perstnoj kishki [Modern schemes of antibiotic therapy and proton pump inhibitors in the treatment of duodenal ulcer]. *Lekarstvennyj vestnik*. 2019;13(2):74. Russian.
12. Sheptulin AA, Lapina TL, Kajbysheva VO. Novoe v izuchenii infektsii *Helicobacter pylori* i osnovnye polozheniya Soglasitel'nogo soveshchaniya «Maastricht-V» 2016 [New developments in the study of *Helicobacter pylori* infection and the main provisions of the Maastricht-V conciliatory meeting 2016]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(1):35-43. Russian.
13. Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic archive*. 2017;89(2):84-90.
14. Bordin DS, Embutnieks YV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaitsev OV, Alekseenko SA, Abdulkhakov RA, Dehnich NN, Osipenko MF. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):16-24.
15. Bordin DS, Embutnieks YV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva A, Alekseenko SA, Zaitsev OV, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Livzan MA. Evropeyskij registr *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): analiz dannykh 2360 bol'nykh, poluchavshikh terapiyu pervoy linii v Rossii. *Therapeutic archive*. 2018;90(2):35-42.
16. Boyanova L, et. all. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions. *Expert review of clinical pharmacology*. 2019;12(9):909-15.
17. Bruce MG, et. all. The relationship between previous antimicrobial use, antimicrobial resistance and treatment outcome among Alaskans treated for *Helicobacter pylori* infection. *GastroHep*. 2019;1(4):172-9.

18. Zi-H. Feng et. all. Mutant selection window of clarithromycin for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. BMC microbiology. 2019;19(1).
19. Gao W, et. all. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery. Advanced drug delivery reviews. 2018;12:46-57.
20. Matsumoto H, Akiko S, Graham DY. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. 2019;1149:211-5.
21. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. United European gastroenterology journal. 2016;4(4):546-61.
22. Morozov IA. Effective technology for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in the stomach. Polyclinic Gastroenterology. 2015;2:29-32.
23. Morozov IA. *Helicobacter Pylori* Eradication – A New Look at Old Problems. Gastroenterology C Medicine & Research. 2019;2:6.
24. Nishizawa T, et. all. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *helicobacter pylori* eradication. Journal of clinical gastroenterology. 2015;49(6):468-71.
25. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, Nouri H.R, Ebrahimpour S. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019;38(1):55-66.

Библиографическая ссылка:

Емельянов И.А. Современные подходы к повышению эффективности эрадикации *h. Pylori* при высокой антибиотикорезистентности (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-6.pdf> (дата обращения: 23.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16678*

Bibliographic reference:

Emelyanov IA. Sovremennye podhody k povysheniju jeffektivnosti jeradikacii h. Pylori pri vysokoj antibioti-korezistentnosti (obzor literatury) [Modern approaches to increasing efficiency of h. Pylori eradication in the conditions of high antibiotic resistance (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 23];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16678

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>