



І. Г. Палій¹, Н. М. Кондратюк², С. В. Заїка¹

¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

² КНП ЦПМД Хмельницького району, Хмельницький

Поширеність *Helicobacter pylori* у Вінницькій області та ефективність схем ерадикації за даними ¹³C-уреазних дихальних тестів (2006—2019)

Мета — на підставі аналізу результатів дихального тесту із ¹³C-міченою сечовиною вивчити динаміку рівня інфікованості *Helicobacter pylori* та провести оцінку ефективності схем ерадикації *H. pylori* у пацієнтів із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — мешканців Вінницької області.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 2095 результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, виконаних у 2006—2019 рр. у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на інфрачервоному аналізаторі (IRIS, Wagner, Німеччина). Результати дихальних тестів розподілили на два масиви: перший — результати 1189 дихальних тестів (644 жінки та 545 чоловіків), проведених хворим із патологією верхніх відділів ШКТ для первинної діагностики інфікованості *H. pylori*, другий — результати 906 дихальних тестів (476 жінок та 430 чоловіків), виконаних хворим із патологією верхніх відділів ШКТ для контролю ефективності ерадикації *H. pylori*.

Результати. За результатами аналізу дихальних тестів, виконаних для первинної діагностики інфікування *H. pylori*, встановлено, що у 2006, 2007 та 2008 р. рівень інфікованості *H. pylori* не відрізнявся статистично значущо ($p > 0,05$) і становив 68,1, 63,3 та 64,8% відповідно. Починаючи з 2009 р., у хворих, котрі не отримували попередньо антигелікобактерної фармакотерапії, рівень інфікування *H. pylori* статистично значущо зменшився ($p < 0,05$ та $p < 0,01$). Середня частота ефективної ерадикації *H. pylori* за весь період спостереження незалежно від схеми лікування становила 76,4%. При порівнянні ефективності ерадикаційної фармакотерапії залежно від статі встановлено, що у 2006 та 2007 р. успішність антигелікобактерної фармакотерапії у жінок була статистично значущо ($p < 0,01$) меншою порівняно із чоловіками і становила 60,0 та 53,5% і 91,3 та 77,9% відповідно. Кількість успішних випадків ерадикації *H. pylori* була статистично значущо ($p < 0,01$) більшою в групі пацієнтів, яким призначали схеми антигелікобактерної фармакотерапії відповідно до Маастрихтських консенсусів, порівняно з групою хворих, котрим призначали некоректні схеми лікування (81,3 і 65,6%; $p < 0,01$).

Висновки. За результатами аналізу дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, виконаних для первинної діагностики *H. pylori*, встановлено, що у хворих на патологію верхніх відділів ШКТ з 2009 року статистично значущо зменшувалася первинна інфікованість *H. pylori*. Не виявлено гендерних відмінностей ($p > 0,05$) щодо інфікування *H. pylori*. Найменшу частку інфікованих *H. pylori* зареєстровано у віковій групі < 20 років (39,6%), а найбільшу — у віковій групі понад 70 років (66,7%). Схема інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін + вісмуту субцитрат у стандартних дозах продемонструвала найвищу ефективність серед схем, призначених згідно із Маастрихтськими рекомендаціями, — 87,0%. Найменш ефективною була схема інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + похідні метронідазолу в стандартних дозах (68,1%).

Ключові слова: інфікованість *H. pylori*, ерадикація *H. pylori*, дихальний тест із ¹³C-міченою сечовиною.

Інфекція *Helicobacter pylori* є однією з найпоширеніших інфекцій людини і відіграє провідну роль у розвитку таких захворювань, як гастрит, виразкова хвороба шлунка та

дванадцятипалої кишки, МАЛТ-лімфома, рак шлунка. Однак останніми роками з'явилися дані щодо зв'язку *H. pylori* з іншими захворюваннями, зокрема негастроентерологічними (злоякісні пухлини і аденоми товстої кишки, гепатит В та С, первинний біліарний цироз,

ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, ідіопатична залізодефіцитна анемія, ідіопатична тромбоцитопенія) [14, 33, 76].

Численні публікації демонструють високий рівень поширеності *H. pylori* в загальній популяції як у розвинених країнах, так і в країнах, які розвиваються. За даними досліджень, в Ефіопії вона становила 65,7 %, у Марокко — 75,5 %, у Китаї — 63,4 %, в Японії — 75 %, на Тайвані — 72,1 %, у Болівії — 80 %, у Чилі — 68,6 %, у США — 40,0 %, у Нідерландах — 31,7 %, в Італії — 71,6 %, у Португалії — 84,2 % [39, 44, 67, 70, 72]. У цей же період у Росії інфекцію *H. pylori* діагностували у 65–86 % населення залежно від регіону [1, 14, 28, 29]. Однак, за даними двох метааналізів, опублікованих у 2017 і 2018 р., глобальна поширеність інфекції *H. pylori* становить 44,3–45,4 %, значно відрізняючись у різних регіонах [52, 80].

Останні дослідження, проведені в Росії, також констатують зниження рівня поширеності *H. pylori*. Так, при проведенні ¹³C-уреазного дихального тесту в усіх федеральних округах Росії у раніше нелікованих осіб (2926 осіб (1169 чоловіків і 1757 жінок), вік від 14 до 90 років) позитивний результат зафіксували в середньому в 42,5 % (35,0–48,4 %) випадків [71]. За даними ¹³C-уреазного дихального тесту, серед медичного персоналу *H. pylori*-позитивними в Москві були 49,8 %, у Казані — 67,0 % [42]. Інше дослідження виявило середню поширеність *H. pylori* серед лікарів — 59 % [5]. Згідно з даними Н.В. Захарової і співавт., поширеність інфекції *H. pylori* в Росії серед пацієнтів із симптомами диспепсії не перевищує 50 % [15]. Таке зниження характерно для розвинених країн і зумовлено підвищенням рівня життя та поліпшенням гігієни [52, 68].

Однак проблема гелікобактеріозу зберігає актуальність, що зумовлено високою частотою розвитку ерозій і виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а також можливим розвитком кишкової метаплазії та раку шлунка [23].

Для підвищення якості діагностики та лікування патології, асоційованої з інфекцією *H. pylori*, впродовж двох останніх десятиліть опубліковано п'ять міжнародних рекомендацій (Маастрихтський консенсус). Останню оновлену версію — Maastricht V/Florence Consensus Report опубліковано в 2016 р. у журналі «Gut» [63].

Консенсус Маастрихт-V рекомендує алгоритм вибору схеми ерадикації на підставі даних про поширеність у певній популяції резистентних штамів *H. pylori*. Спостерігається зростання резистентності *H. pylori* до антибіотиків, що призводить до зниження ефективності лікування [63].

Розрізняють первинну і вторинну (набуту) стійкість *H. pylori* до антибіотиків. Первинна зумовлена використанням антибіотиків на популяційному рівні, вторинна — попереднім прийомом відповідного антибіотика хворим з приводу будь-яких показань, зокрема в разі невдало проведеного раніше курсу антигелікобактерної терапії.

Очевидно, що безконтрольне, часто невинувдане застосування антибіотиків у популяції і неадекватні режими ерадикації спричиняють зростання поширеності антибіотикорезистентних штамів *H. pylori*, зменшуючи і без того обмежений спектр антибактеріальних препаратів, активних щодо цього мікроорганізму [7, 34].

Найбільший внесок у зниження ефективності лікування — резистентність *H. pylori* до метронідазолу і кларитроміцину [36]. Антибактеріальний ефект макролідів, зокрема кларитроміцину, зумовлений блокадою синтезу білка на рибосомальному рівні. Резистентність до кларитроміцину виникає у разі неможливості утворити зв'язок з рибосомами *H. pylori*. Існує кілька механізмів формування резистентності: модифікація мішені (метилування рибосом, мутації в рРНК, мутації в рибосомних білках L4, L16, L22), активне виведення антибіотика з бактерії, ферментативна інактивація [55]. Вони роблять неможливим подолання резистентності *H. pylori* до кларитроміцину за допомогою збільшення дози препарату або тривалості лікування [66]. Використовуючи метод багаторівневого метарегресійного моделювання, D. Y. Graham та співавт. показали, що ефективність потрібної терапії залежить від географічного регіону, а не від дози кларитроміцину і тривалості його застосування [7, 50].

На відміну від кларитроміцину метронідазол належить до проліків, які активуються під дією ферментів *H. pylori* та переходять в активну форму всередині клітини. Описано кілька можливих ферментативних шляхів внутрішньоклітинної активації метронідазолу, тому збільшення дози і тривалості лікування дає змогу принаймні частково подолати резистентність *H. pylori* до цього препарату [40].

Резистентність *H. pylori* до антибіотиків зазвичай є наслідком активного росту невеликої популяції резистентних форм бактерії в умовах неадекватної антибактеріальної терапії [7, 49]. Причиною існування цієї популяції є спонтанні мутації, частота яких становить 1 на 10 млн бактерій.

Лікування гастроентерологічних захворювань, асоційованих з гелікобактерною інфекцією, є складним завданням, оскільки відповідно до сучасних положень воно має бути економічно доступним для хворого, добре переноситися,

забезпечуючи високу частоту ерадикації. Як емпіричне лікування можна використовувати лише схеми, які достовірно забезпечують ефект не менше ніж 90–95 % [30, 51].

Таким чином, основним принципом лікування патології, асоційованої з інфекцією *H. pylori*, є вибір оптимальної схеми лікування. Деякі дослідники пропонують збільшити тривалість курсу ерадикаційної терапії для підвищення ефективності лікування [21].

Однак, якщо в 2005 р. у консенсусі Маастрихт III відзначена доцільність подовження курсу з 7 до 10–14 днів у зв'язку з підвищенням ефективності на 9–12 %, то нині ця рекомендація застаріла, тому що збільшення ефективності лікування відзначене лише в 3–5 % випадків. Не слід забувати, що з подовженням курсу ерадикаційної терапії підвищується ризик розвитку побічних явищ і збільшується вартість курсу лікування, що негативно відбивається на прихильності пацієнта до терапії [61, 62].

У консенсусі Маастрихт V зазначено, що збільшення тривалості ерадикаційної терапії, як класичної потрійної, так і квадротерапії, можливе, якщо немає даних щодо достатньої ефективності коротших курсів лікування [45, 64]. Наприклад, аналіз даних 2360 хворих на захворювання, асоційовані з *H. pylori*, внесених російськими центрами в Європейський реєстр *H. pylori* (Hp-EuReg), свідчить, що ефективність як 10-денної, так і 14-денної схеми потрійної терапії в осіб, котрі завершили прийом препаратів (*per protocol*), становить 81,1 і 86,7 % відповідно і не досягає рекомендованого рівня (90–95 %).

Збільшення тривалості потрійної антигелікобактерної терапії з 7 до 14 днів знижує комплаєнс з 97,9 до 88,0 %. Тому аналіз з урахуванням пацієнтів, котрі почали терапію (*intention-to-treat*), виявив у край низьку ефективність лікування — 60,6 і 65,0 % відповідно. Потрійну терапію в Росії використовують найчастіше (в 54,7 % випадків), тому логічним є питання щодо доцільності її використання [10].

Таким чином, ґрунтуючись на сучасних рекомендаціях (консенсус Маастрихт V (2016), Торонтський консенсус (2016) і консенсус Американської колегії гастроентерологів (2017)), які регламентують диференційований підхід до призначення схеми лікування залежно від рівня регіональної резистентності до *H. pylori* та локальних даних щодо ефективності різних режимів ерадикаційної терапії [43, 45, 64], особливого значення набуває вивчення динаміки інфікованості *H. pylori* та моніторинг ефективності схем ерадикації в різних областях України.

Мета дослідження — на підставі аналізу результатів дихального тесту із ^{13}C -міченою сечовиною вивчити динаміку рівня інфікованості *H. pylori* та провести оцінку ефективності схем ерадикації *H. pylori* у пацієнтів із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту — мешканців Вінницької області.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 2095 результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних у 2006–2019 рр. у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на інфрачервоному аналізаторі (IRIS, Wagner, Німеччина).

Принцип виконання тесту: уреаза, яку синтезує *H. pylori*, розкладає в шлунку ^{13}C -мічену сечовину з утворенням аміаку та вуглекислого газу, в якому вуглець представлений ізотопом ^{13}C . Вуглекислий газ добре всмоктується слизовою оболонкою шлунка і виділяється із видихуваним повітрям. Інфрачервоний аналізатор IRIS визначає приріст концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у пробі повітря після прийому сечовини [26, 74].

Методика виконання тесту: вранці натще пацієнт приходив у клініко-діагностичну гастроентерологічну лабораторію. Надував перший мішок ємністю 500 мл з поміткою «0». Потім випивав 250 мл яблучного або апельсинового соку з розчиною в ньому ^{13}C -міченою сечовиною в дозі 75 мг. Другий мішок з поміткою «30» пацієнт надував через 30 хв після випитого соку з розчином у ньому реактивом. Протягом 30 хв під час проходження дослідження хворим було заборонено приймати їжу і курити.

Результат тесту оцінювали як позитивний, якщо приріст ^{13}C становив $\geq 3,5$, що свідчило про наявність інфікування слизової оболонки шлунка *H. pylori*, або як негативний, якщо приріст ^{13}C становив $< 3,5$, що свідчило про відсутність інфікування.

Для запобігання отриманню хибно негативних результатів дихальних тестів не проводили тест у хворих, котрі протягом останніх 4 тиж приймали антибактеріальні фармакологічні препарати або протягом 3 тиж — інгібітори протонної помпи (ІПП) [59, 60].

Результати дихальних тестів розподілили на два масиви: перший — результати 1189 дихальних тестів (644 жінки та 545 чоловіків), проведених хворим із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) для первинної діагностики інфікованості *H. pylori* (первинна інфікованість *H. pylori*) (табл. 1),

Таблиця 1. Розподіл за статтю хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, яким проводили первинну діагностику інфікованості *H. pylori*

| Рік обстеження | Жінки | Чоловіки | Разом |
|----------------|-------|----------|-------|
| 2006 | 49 | 42 | 91 |
| 2007 | 76 | 71 | 147 |
| 2008 | 59 | 49 | 108 |
| 2009 | 54 | 44 | 98 |
| 2010 | 24 | 21 | 45 |
| 2011 | 61 | 44 | 105 |
| 2012 | 44 | 41 | 85 |
| 2013 | 49 | 42 | 91 |
| 2014 | 39 | 27 | 66 |
| 2015 | 35 | 31 | 66 |
| 2016 | 25 | 24 | 49 |
| 2017 | 35 | 23 | 58 |
| 2018 | 61 | 56 | 117 |
| 2019 | 33 | 30 | 63 |
| Разом | 644 | 545 | 1189 |

Таблиця 2. Розподіл за статтю хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, яким проводили контроль ефективності ерадикації *H. pylori*

| Рік обстеження | Жінки | Чоловіки | Разом |
|----------------|-------|----------|-------|
| 2006 | 45 | 46 | 91 |
| 2007 | 43 | 77 | 120 |
| 2008 | 29 | 34 | 63 |
| 2009 | 36 | 21 | 57 |
| 2010 | 12 | 15 | 27 |
| 2011 | 43 | 35 | 78 |
| 2012 | 42 | 39 | 81 |
| 2013 | 45 | 37 | 82 |
| 2014 | 42 | 30 | 72 |
| 2015 | 22 | 18 | 40 |
| 2016 | 20 | 15 | 35 |
| 2017 | 16 | 7 | 23 |
| 2018 | 53 | 35 | 88 |
| 2019 | 28 | 21 | 49 |
| Разом | 476 | 430 | 906 |

другий — результати 906 дихальних тестів (476 жінок та 430 чоловіків), виконаних хворим із патологією верхніх відділів ШКТ для контролю ефективності ерадикації *H. pylori* (табл. 2).

В обох групах вивчали частку інфікованих залежно від статі та віку.

Для вивчення інфікованості *H. pylori* та ефективності ерадикації *H. pylori* залежно від віку пацієнтів результати дихальних тестів розподілили за віковими групами, які порівнювали: 1-ша група ≤ 20 років, 2-га група — 21–30 років, 3-тя група — 31–40 років, 4-та група — 41–50 років, 5-та група — 51–60 років, 6-та група — 61–70 років, 7-ма група > 70 року.

Для вивчення успішності ерадикаційної терапії *H. pylori* та встановлення чинників впливу на її ефективність результати дихальних тестів розподілили на дві групи: перша — 636 (70,2%) результатів тесту (336 жінок та 300 чоловіків) після лікування відповідно до рекомендацій Маастрихтських консенсусів II, III та IV, яке вважали коректними схемами (табл. 3), друга — 270 (29,8%) результатів тесту (140 жінок та 130 чоловіків) після лікування, яке не відповідає вимогам Маастрихтських консенсусів (некоректні схеми).

У групі коректних схем у 392 (61,6%) випадках використано схему ІПП + кларитроміцин + амоксицилін у стандартних дозах (ІПП + Кл + Ам), у 131 (20,6%) — ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + вісмуту субцитрат у стандартних дозах (ІПП + Кл + Ам + В), у 69 (10,8%) — ІПП + кларитроміцин + похідні метронідазолу в стандартних дозах (ІПП + Кл + М), у 31 (4,9%) — ІПП + тетрациклін + похідні метронідазолу + вісмуту субцитрат у стандартних дозах (ІПП + Т + М + В), у 13 (2,1%) — ІПП + амоксицилін + левофлоксацин + вісмуту субцитрат (ІПП + Ам + Лев + В).

Таблиця 3. Основні коректні схеми згідно з Маастрихтськими рекомендаціями, які використовували для ерадикації *H. pylori* у 2006–2019 рр.

| Схема ерадикації | Жінки | Чоловіки | Разом |
|--------------------|-------|----------|-------|
| ІПП + Кл + Ам | 207 | 185 | 392 |
| ІПП + Кл + Ам + В | 76 | 55 | 131 |
| ІПП + Кл + М | 32 | 37 | 69 |
| ІПП + Т + М + В | 15 | 16 | 31 |
| ІПП + Ам + Лев + В | 6 | 7 | 13 |
| Разом | 336 | 300 | 636 |

Розрахунок статистичної значущості різниці між двома вибірками виконували за t-критерієм Стьюдента, який розраховували для відносних величин [17].

Результати

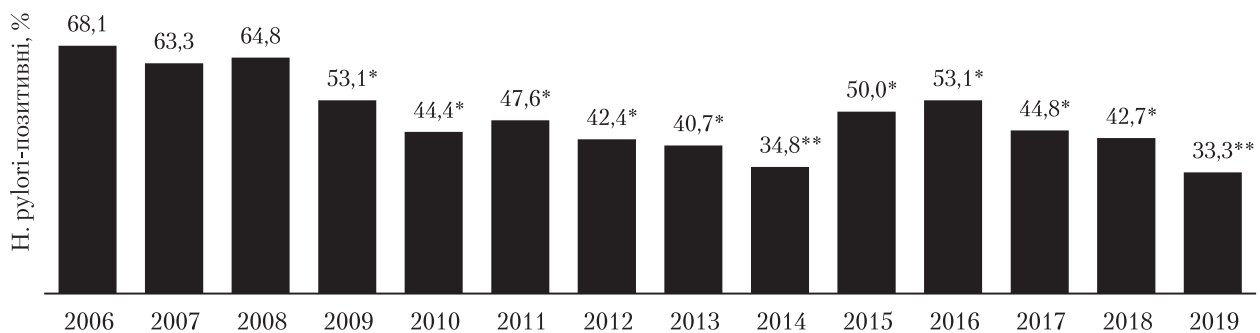
За результатами аналізу дихальних тестів, виконаних для первинної діагностики інфікування *H. pylori* у хворих із патологією верхніх відділів ШКТ, встановлено, що у 2006, 2007 та 2008 р. рівень інфікованості *H. pylori* не відрізнявся статистично значущо ($p > 0,05$) і становив 68,1, 63,3 та 64,8% відповідно (рис. 1). Починаючи з 2009 р., у хворих із патологією верхніх відділів ШКТ, котрі не отримували попередньо антигелікобактеріальної фармакотерапії, рівень інфікування *H. pylori* статистично значущо зменшився.

За даними аналізу результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних у 2006–2019 рр. для первинної діагностики інфікування *H. pylori* у хворих із патологією

верхніх відділів ШКТ, не виявлено гендерних відмінностей ($p > 0,05$) щодо інфікування *H. pylori* (рис. 2).

Серед 1189 хворих, обстежених для первинної діагностики інфікованості *H. pylori*, у 590 (49,6%) не було діагностовано *H. pylori*. Детальніший аналіз виявив, що найменша інфікованість *H. pylori* спостерігалась у віковій групі до 20 років (39,6%), а найбільша – у віковій групі > 70 років (66,7%) (рис. 3). Частка інфікованих *H. pylori* у групі молодше 20 років була статистично значущо ($p < 0,01$) меншою порівняно із групами 31–40, 51–60 і > 70 років, тоді як із групами 21–30, 41–50 та 61–70 років відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

Не виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) щодо інфікованості *H. pylori* у межах вікових груп між чоловіками і жінками, яким проводили дихальний тест із ^{13}C -міченою сечовиною для первинної діагностики інфікування *H. pylori* (табл. 4).



Статистично значуща різниця щодо значень показника у 2006, 2007 та 2008 рр.: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Рис. 1. Виявлення *H. pylori* у хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (за результатами аналізу дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних для первинної діагностики інфікування *H. pylori* у 2006–2019 рр.)

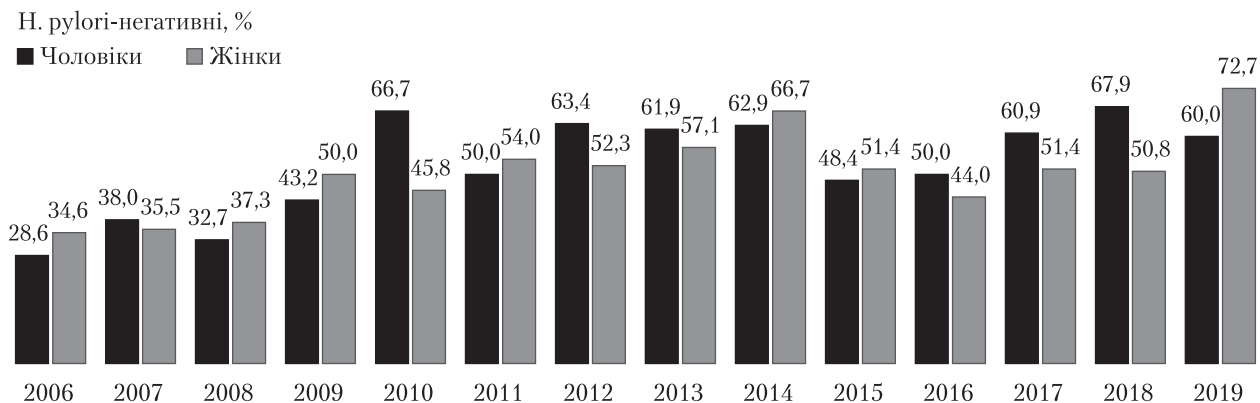


Рис. 2. Первинна інфікованість *H. pylori* у чоловіків і жінок із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (за результатами аналізу дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною у 2006–2019 рр.)

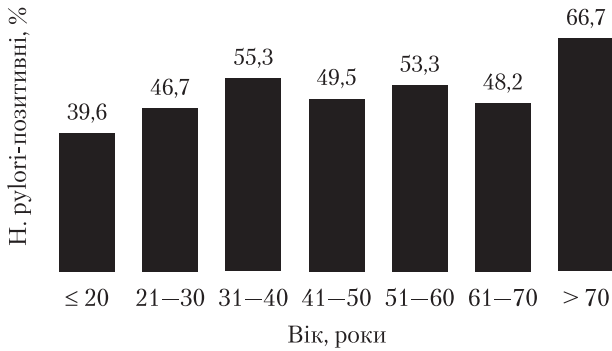
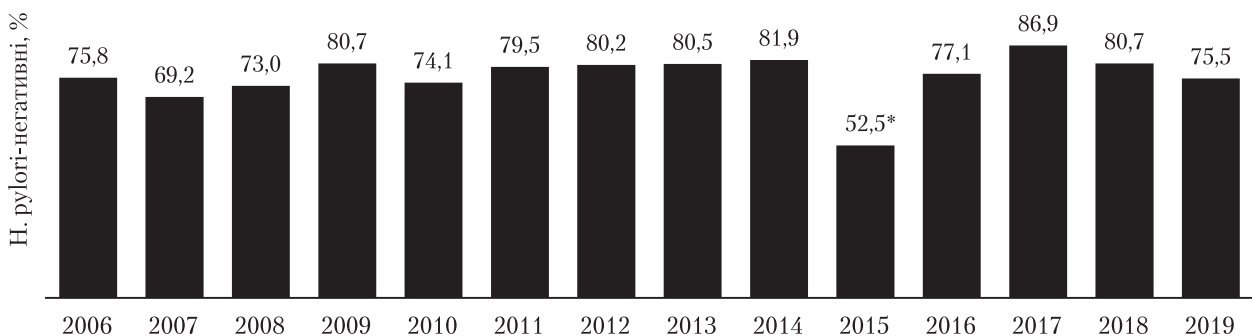


Рис. 3. Інфікованість *H. pylori* у хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту залежно від віку (за результатами аналізу дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних для первинної діагностики інфікування *H. pylori* у 2006–2019 рр.)

Таблиця 4. Поширеність інфекції *H. pylori* серед чоловіків і жінок у різних вікових групах

| Вік, роки | Жінки | | Чоловіки | |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | H. pylori-позитивні | H. pylori-негативні | H. pylori-позитивні | H. pylori-негативні |
| ≤ 20 | 19 (33,9%) | 37 (66,1%) | 19 (47,5%) | 21 (52,5%) |
| 21–30 | 66 (46,5%) | 76 (53,5%) | 64 (47,4%) | 71 (52,6%) |
| 31–40 | 71 (55,5%) | 57 (44,5%) | 75 (55,1%) | 61 (44,9%) |
| 41–50 | 62 (52,1%) | 57 (47,5%) | 49 (46,7%) | 56 (53,3%) |
| 51–60 | 66 (54,5%) | 55 (45,5%) | 32 (52,6%) | 30 (48,4%) |
| 61–70 | 34 (55,7%) | 27 (44,3%) | 20 (39,2%) | 31 (60,8%) |
| > 70 | 12 (70,6%) | 5 (29,4%) | 10 (62,5%) | 6 (37,5%) |

Примітка. Усі $p > 0,05$.



* Статистично значуща різниця щодо значень показника до 2015 р. ($p < 0,01$).

Рис. 4. Динаміка успішності ерадикації *H. pylori* у 2006–2019 рр. незалежно від схеми антигелікобактерної фармакотерапії

Аналіз результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, які використовували для контролю успішності антигелікобактерної фармакотерапії в 2006–2019 рр., показав, що середня частота успішної ерадикації *H. pylori* за весь період спостереження незалежно від використаної схеми становила 76,4 %.

Упродовж усього періоду спостереження, за винятком 2015 р., частота успішної ерадикації *H. pylori* перевищувала 70 % і статистично значущо не відрізнялася ($p > 0,05$) в окремі роки. У 2015 р. цей показник становив 52,5 %, що було статистично значущо ($p < 0,01$) меншим порівняно з іншими роками спостереження (рис. 4).

При порівнянні ефективності ерадикаційної фармакотерапії залежно від статі встановлено, що у 2006 та 2007 р. успішність антигелікобактерної фармакотерапії у жінок була статистично значущо меншою ($p < 0,01$) порівняно із чоловіками і становила 60 та 53,5 % і 91,3 та 77,9 % відповідно (рис. 5). В інші роки спостереження статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками щодо ефективності ерадикації *H. pylori* не встановлено ($p > 0,05$).

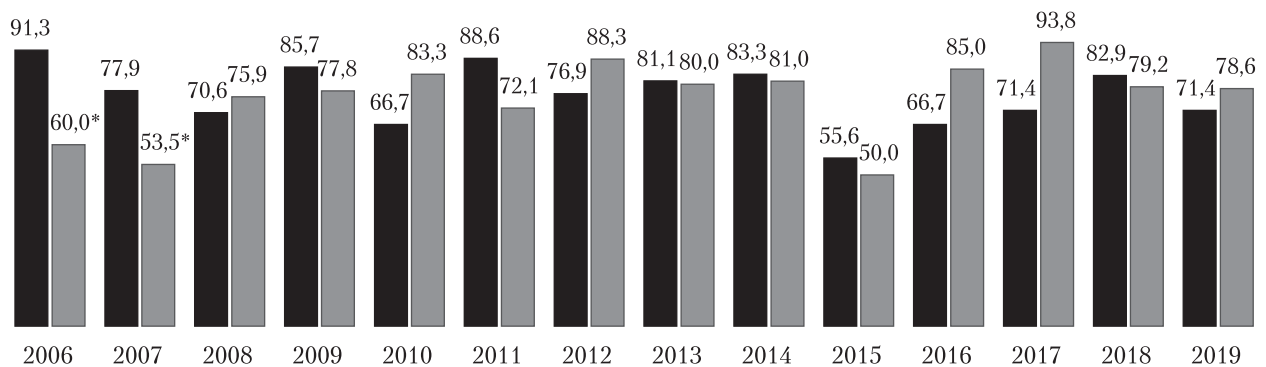
У групі коректних схем успішну антигелікобактерну фармакотерапію підтверджено у 517 (81,3 %) випадках, у групі некоректних схем – у 177 (65,6 %). Таким чином, кількість успішних випадків ерадикації *H. pylori* була статистично значущо ($p < 0,01$) більшою в групі пацієнтів, яким призначали схеми відповідно до Маастрихтських рекомендацій.

З огляду на те, що у Маастрихтських консенсусах II, III та IV перегляду запропоновано кілька схем антигелікобактерної фармакотерапії, проведено порівняльний аналіз ефективності цих схем (рис. 6).

Установлено, що частота успішної ерадикації *H. pylori* була статистично значущо ($p < 0,01$)

Успішна ерадикація *H. pylori*, %

■ Чоловіки ■ Жінки

* Статистично значуща різниця щодо жінок ($p < 0,01$).Рис. 5. Динаміка успішності ерадикації *H. pylori* у 2006–2019 рр. залежно від статі

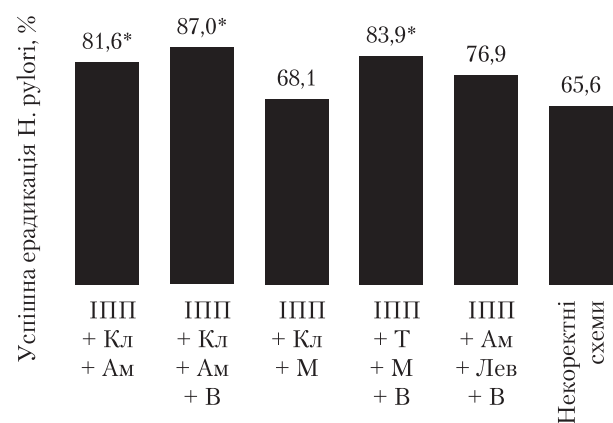
меншою в групі ІПП + Кл + М (68,1%) та групі з використанням некоректних схем (65,6%) порівняно із групами ІПП + Кл + Ам (81,6%), ІПП + Кл + Ам + В (87,0%) та ІПП + Т + М + В (83,9%), між групами ІПП + Кл + М і ІПП + Ам + Лев + В (76,9%) та використання некоректних схем відмінності не встановлено ($p > 0,05$). Група ІПП + Ам + Лев + В статистично значущо не відрізнялась ($p > 0,05$) від груп ІПП + Кл + Ам, ІПП + Кл + Ам + В і ІПП + Т + М + В.

Обговорення

Лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань є актуальною проблемою для світової гастроентерологічної спільноти [19]. Це зумовлено значною поширеністю інфекції, особливо в популяціях країн, які розвиваються, а також субоптимальною ефективністю класичних схем ерадикаційної терапії [12, 37, 48, 58, 69].

Для досліджень поширеності *H. pylori* міжнародною спільнотою рекомендовані неінвазивні тести. Найчастіше застосовують серологічний (антитіла до *H. pylori* класу IgG) і ^{13}C -уреазний дихальний тест, значно рідше – визначення антигену *H. pylori* в калі. Маастрихтський консенсус характеризує дихальний тест із ^{13}C -міченою сечовиною як найбільш вивчений і рекомендований неінвазивний метод діагностики в рамках стратегії «тестуй і лікуй» [27, 64]. Завдяки високій чутливості (96%) і специфічності (93%) він набув широкого поширення [47]. У нашому дослідженні проаналізовано результати саме цього тесту.

Аналіз результатів 1189 дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних протягом 2006–2019 рр. для первинної діагностики

* Статистично значуща різниця щодо некоректних схем та ІПП + Кл + М ($p < 0,01$).Рис. 6. Частота успішної ерадикації *H. pylori* у 2006–2019 рр. залежно від схеми антигелікобактерної фармакотерапії

інфікованості *H. pylori*, показав, що у 2006, 2007 та 2008 р. рівень інфікованості *H. pylori* статистично значущо не відрізнявся ($p > 0,05$) і становив 68,1, 63,3 та 64,8% відповідно.

Починаючи з 2009 р., до 2018 р. у хворих із патологією верхніх відділів ШКТ, які не отримували попередньо антигелікобактерної фармакотерапії, рівень інфікування *H. pylori* статистично значущо ($p < 0,05$) зменшився і становив 53,1, 44,4, 47,6, 42,4, 40,7, 50,0, 53,1, 44,8 і 42,7%.

Ще більші відмінності ($p < 0,01$) щодо зменшення інфікованості *H. pylori* встановлено за даними аналізу результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною в 2014 та 2019 р. порівняно з 2006, 2007 і 2008 р. (34,8 та 33,3% і 68,1, 63,3 та 64,8% відповідно).

Такі дані щодо поширеності інфікованості *H. pylori* відповідають як загальносвітовій тенденції (у двох останніх метааналізах (2017 і 2018) глобальна поширеність інфекції *H. pylori* становила 44,3–45,4 % [52, 80]), так і даним, отриманим у 2016–2018 рр. у федеральних округах Росії з використанням ¹³C-уреазного дихального тесту (42,5 %) [71].

Найменшу інфікованість *H. pylori* зареєстрували у віковій групі < 20 років (39,6 %), а найбільшу – у віковій групі > 70 років (66,7 %).

Отримані результати узгоджуються з даними щодо поширеності *H. pylori* серед медичних працівників Росії, згідно з якими частка інфікованих збільшується з віком – з 41,8 % серед осіб віком < 25 років до 76,9 % серед осіб віком > 60 років з темпом приросту близько 0,7 % на рік [9]. В іншому дослідженні, проведеному в Новосибірську, поширеність *H. pylori* серед дітей віком 5–14 років становила 43,0 %, серед підлітків – 55,4 %, серед осіб віком 25–64 роки – 70,8 % [18].

Аналіз результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, проведених для контролю успішності антигелікобактерної фармакотерапії у 2006–2019 рр., виявив, що середня частота ефективної ерадикації *H. pylori* за весь період спостереження незалежно від схеми лікування становила 76,4 %.

У хворих, яким призначали коректні схеми антигелікобактерної фармакотерапії (відповідно до Маастрихтських консенсусів), частота успішної ерадикації *H. pylori* становила 81,3 %, тоді як при призначенні некоректних схем лікування – 65,6 % ($p < 0,01$).

Такий важливий чинник, як некоректний вибір ерадикаційної схеми, що впливає на ефективність лікування, слід обов'язково враховувати [2, 16]. Так, частота помилок, пов'язаних з нераціональним використанням ерадикаційної терапії (неправильна схема лікування, неадекватне дозування і використання препаратів з недоведеною терапевтичною ефективністю) в Росії, становила 81 % [16, 20].

Згідно з результатами нашого дослідження, серед схем, призначених відповідно до Маастрихтських рекомендацій, найефективнішими були ІПП + Кл + Ам (81,6 %), ІПП + Кл + Ам + В (87,0 %) та ІПП + Т + М + В (83,9 %). Найменшу ефективність мала схема ІПП + Кл + М (68,1 %). Різниця між групами ІПП + Кл + М та ІПП + Кл + Ам, ІПП + Кл + Ам + В та ІПП + Т + М + В була статистично значущою ($p < 0,01$).

Потрійна терапія з кларитроміцином є найчастішою схемою ерадикаційної терапії в більшості регіонів світу, але останніми роками її ефективність

значно зменшилася [58]. Згідно з останніми метааналізами ефективність потрійної схеми ерадикаційної терапії становить 69–77 % [46, 73, 79], що дещо менше, ніж отриманий нами показник.

Р. Malfertheiner зазначає, що додавання вісмуту до препаратів потрійної схеми дає змогу зберегти високі показники ефективності антигелікобактерної терапії першої лінії, подолати резистентність *H. pylori* до кларитроміцину у конкретного пацієнта, знизити поширеність у популяції нечутливих до кларитроміцину штамів *H. pylori*, а також компенсувати відсутність нових антибактеріальних препаратів з вираженою активністю відносно *H. pylori* [57].

З урахуванням викладеного вище, вивчають клінічні переваги додавання вісмуту трикалію дицитрату до препаратів потрійної терапії [11, 41, 65].

Дослідження, проведене в Китаї, продемонструвало високу ефективність 14-денної потрійної терапії з додаванням препарату вісмуту (ІТТ – 93,7 %, РР – 97,4 %) [77]. Це дослідження підтвердило можливість подолання резистентності до макролідів при додаванні в схеми ерадикації вісмуту трикалію дицитрату.

За даними Л. Б. Лазебника і співавт., 10-денна потрійна терапія забезпечувала ерадикацію лише в 73,3 % випадків, тоді як додавання до неї вісмуту трикалію дицитрату підвищувало ефективність лікування до 93,3 % [54]. І. В. Маєв і співавт. спостерігали успішну ерадикацію у 71,8 % хворих, які отримували 7-денний курс потрійної терапії (омепразол, кларитроміцин, амоксицилін), і у 95,2 % пацієнтів ($p < 0,039$), котрим призначали схему езомепразол + кларитроміцин + амоксицилін + вісмуту трикалію дицитрат [24].

Варта уваги робота А. В. Белковец і співавт. [6], які провели порівняння ефективності та переносності двох схем ерадикаційної терапії інфекції *H. pylori* (класичної потрійної і класичної з додаванням вісмуту трикалію дицитрату («Улькавіс»). У дослідження було залучено 138 пацієнтів віком від 19 до 78 років з *H. pylori*-асоційованими захворюваннями, які потребували ерадикаційної терапії. Пацієнти були рандомізовані в дві групи: група 1 отримувала класичну потрійну схему – езомепразол у дозі 40 мг двічі на добу + амоксицилін у дозі 1000 мг двічі на добу + кларитроміцин у дозі 500 мг двічі на добу, група 2 – додатково вісмуту трикалію дицитрат у дозі 240 мг двічі на добу. Тривалість обох схем лікування становила 10 днів.

Результат ерадикаційної терапії оцінили через 8 тиж. Ефективність лікування хворих, котрі закінчили протокол, становила 95 % (93,7 % – у першій групі та 96,6 % – у другій; $p = 0,5$), тобто

виявлено перевагу схеми з додаванням вісмуту. У цьому дослідженні використовувався вісмуту субцитрат — препарат «Улькавіс» компанії КРКА.

У цьому дослідженні обидві схеми ерадикаційної терапії добре переносилися пацієнтами. Найчастішим побічним симптомом при проведенні ерадикації була гіркота в роті (50,7%). Цей симптом траплявся значно рідше у пацієнтів, які отримували потрібну схему з додаванням вісмуту трикалію дицитрату (41,4 і 58,6%; $p = 0,04$). Крім того, тривалість діареї, яка виникала на тлі ерадикаційної терапії та не потребувала відміни лікування, у пацієнтів, котрі приймали вісмуту трикалію дицитрат, становила на 2–3 дні менше, ніж у хворих, які отримували класичну потрібну терапію ($p = 0,04$). Грунтуючись на отриманих даних, автори дійшли таких висновків: класична потрібна схема, посилена препаратом вісмуту трикалію дицитрату, за умов високої прихильності пацієнта до лікування демонструє високу ефективність при меншій частоті побічних ефектів і може бути рекомендована для широкого використання в лікувальній практиці.

У нашому дослідженні схема ІПП+Кл+Ам+В продемонструвала найвищу ефективність серед схем, призначених згідно із Маастрихтськими рекомендаціями, — 87%.

Ефективність вісмутотмісних схем антигелікобактерної терапії в Україні вивчали низка вчених. Так, за даними Ю. М. Степанова та співавт. (2016), при використанні аналогічної 10-денної чотирикомпонентної схеми (вісмуту субцитрат, амоксицилін, кларитроміцин, ІПП) як терапії першої лінії ерадикації досягнуто в 94,3% випадків [32].

А. Е. Дорофеев і співавт. (2016) повідомляють, що використання 4-компонентної терапії першої лінії з використанням колоїдного субцитрату вісмуту дало змогу через 10 днів лікування досягти ерадикації майже у 93% хворих, навіть у пацієнтів з попереднім застосуванням макролідів [13].

З урахуванням зростання антибіотикорезистентності *H. pylori* спостерігається тенденція до зниження ефективності класичних схем лікування, які застосовують як терапію першої лінії [22, 75]. Згідно з останніми метааналізами ефективність потрібної схеми ерадикаційної терапії становить 69–77%, класичної квадротерапії з препаратами вісмуту — 77,6–78,3% [46, 56, 73, 79]. У нашому дослідженні ефективність класичної квадротерапії становила 83,9%. Аналіз останніх робіт російських вчених виявив аналогічну ситуацію [3, 4, 8, 12, 31, 35]. Однак застосування класичної квадротерапії обмежене різким зниженням комплаєнтності хворих, що негативно впливає на рівень ерадикації. Так,

S. S. Као та співавт. [53] провели багатфакторний аналіз, який виявив, що прихильність до терапії є єдиним незалежним клінічним чинником, котрий впливає на ефективність ерадикації *H. pylori*. Можливо, саме цим чинником можна пояснити той факт, що ерадикаційну схему ІПП+Т+М+В застосовано лише в 31 випадку за весь період нашого дослідження.

Останні огляди рекомендують індивідуальний вибір схеми лікування з урахуванням профілю антибактеріальної резистентності у конкретного хворого, але оскільки це неможливо при призначенні емпіричного лікування, то потрібна ерадикаційна схема, яку найчастіше використовують у Вінницькій області, не дає змоги досягти рекомендованого рівня ефективності 90–95%, а застосування класичної квадротерапії обмежене різким зниженням комплаєнтності хворих. Отримані нами дані свідчать, що додавання вісмуту трикалію дицитрату до стандартної потрібної терапії дає змогу підвищити рівень ерадикації, який, однак, залишається недостатнім.

На думку N. Talley та співавт., у клінічній практиці терапевтичні невдачі пов'язані також із соціально-економічними чинниками [78]. Так, у дослідженні A. Arrondo Velasco продемонстровано прямо пропорційний зв'язок між низькою прихильністю до лікування і недостатньою увагою з боку сім'ї та соціального оточення [38]. Крім цього, важливими соціально-економічними чинниками є матеріальні проблеми та умови проживання [25]. Виражений вплив на прихильність до лікування має власне призначена медикаментозна терапія. Серйозною проблемою є побічні ефекти, особливо ті, які виникають відразу після початку лікування, що змушує переривати терапію на ранньому етапі. Вивчення впливу цих чинників на ефективність ерадикаційної терапії у пацієнтів із патологією верхніх відділів ШКТ — мешканців Вінницької області може стати предметом подальших досліджень.

Висновки

За результатами аналізу дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, виконаних для первинної діагностики *H. pylori*, встановлено, що у хворих на патологію верхніх відділів ШКТ, з 2009 р. статистично значущо ($p < 0,05$ та $p < 0,01$) зменшується первинна інфікованість *H. pylori*.

Відсутні статистично значущі відмінності ($p > 0,05$) щодо первинного інфікування *H. pylori* між жінками та чоловіками із патологією верхніх відділів ШКТ.

Найменша частка інфікованих *H. pylori* серед хворих із патологією верхніх відділів ШКТ

спостерігається у віковій групі < 20 років (39,6%), а найбільша — у віковій групі > 70 років (66,7%).

Успішної ерадикації *H. pylori* досягнуто у 81,3% хворих, яким призначали коректні схеми антигелікобактерної фармакотерапії (згідно із Маастрихтськими консенсусами), і в 65,6% ($p < 0,01$) при призначенні некоректних схем лікування *H. pylori*.

Серед схем, призначених згідно із Маастрихтськими рекомендаціями, найефективнішими були: ІПП + Кл + Ам (81,6%), ІПП + Кл + Ам + В (87,0%) та ІПП + Т + М + В (83,9%). Найменшу ефективність мала схема ІПП + Кл + М (68,1%). Різниця між схемами ІПП + Кл + М і ІПП + Кл + Ам, ІПП + Кл + Ам + В та ІПП + Т + М + В була статистично значущою ($p < 0,01$).

Роботу виконано за підтримки ТОВ «КРКА Україна».

Збір, обробка матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

И. Г. Палий¹, Н. Н. Кондратюк², С. В. Заика¹

¹ Винницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова

² КНП ЦПМП Хмельницького району, Хмельницький

Распространенность *Helicobacter pylori* в Винницкой области и эффективность схем эрадикации по данным ¹³С-уреазных дыхательных тестов (2006—2019)

Цель — на основании анализа результатов дыхательного теста с ¹³С-меченой мочевиной изучить динамику уровня инфицированности *Helicobacter pylori* и провести оценку эффективности схем эрадикации *H. pylori* у пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — жителей Винницкой области.

Материалы и методы. Проведен анализ 2095 результатов дыхательных тестов с ¹³С-меченой мочевиной, выполненных в 2006—2019 гг. в клинично-диагностической гастроэнтерологической лаборатории Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова на инфракрасном анализаторе (IRIS, Wagner, Германия). Результаты дыхательных тестов разделили на два массива: первый — результаты 1189 дыхательных тестов (644 женщины и 545 мужчин), проведенных больным с патологией верхних отделов ЖКТ для первичной диагностики инфицированности *H. pylori*, второй — результаты 906 дыхательных тестов (476 женщин и 430 мужчин), выполненных больным с патологией верхних отделов ЖКТ для контроля эффективности эрадикации *H. pylori*.

Результаты. По результатам анализа дыхательных тестов, выполненных для первичной диагностики инфицирования *H. pylori*, установлено, что в 2006, 2007 и 2008 г. уровень инфицированности *H. pylori* не отличался статистически значимо ($p < 0,05$) и составил 68,1, 63,3 и 64,8% соответственно. Начиная с 2009 г., у больных, которые не получали предварительно антигелікобактерной фармакотерапии, уровень инфицирования *H. pylori* статистически значимо уменьшился ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Средняя частота эффективной эрадикации *H. pylori* за весь период наблюдения независимо от схемы лечения составляла 76,4%. При сравнении эффективности эрадикационной фармакотерапии в зависимости от пола установлено, что в 2006 и 2007 г. успешность антигелікобактерной фармакотерапии у женщин была статистически значимо ($p < 0,01$) меньше по сравнению с мужчинами и составила 60,0 и 53,5% и 91,3 и 77,9% соответственно. Количество успешных случаев эрадикации *H. pylori* было статистически значимо ($p < 0,01$) больше в группе пациентов, которым назначали схемы антигелікобактерной фармакотерапии в соответствии с Маастрихтскими консенсусами, по сравнению с группой больных, которым назначали некорректные схемы лечения (81,3 и 65,6%; $p < 0,01$).

Выводы. По результатам анализа дыхательных тестов с ¹³С-меченой мочевиной, выполненных для первичной диагностики *H. pylori*, установлено, что у больных с патологией верхних отделов ЖКТ с 2009 г. статистически значимо уменьшалась первичная инфицированность *H. pylori*. Не выявлено гендерных различий ($p > 0,05$) в инфицировании *H. pylori*. Наименьшую долю инфицированных *H. pylori* зарегистрировали в возрастной группе < 20 лет (39,6%), а наибольшую — в возрастной группе более 70 лет (66,7%). Схема ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин + висмута субцитрат в стандартных дозах продемонстрировала самую высокую эффективность среди схем, назначенных в соответствии с Маастрихтскими рекомендациями, — 87,0%. Наименее эффективной была схема ингибитор протонной помпы + кларитромицин + производные метронидазола в стандартных дозах (68,1%).

Ключевые слова: инфицированность *H. pylori*, эрадикация *H. pylori*, дыхательный тест с ¹³С-меченой мочевиной.

I. G. Paliy¹, N. M. Kondratiuk², S. V. Zaika¹¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya² Primary care center of Khmelnytskyi district, Khmelnytskyi

Prevalence of *Helicobacter pylori* in Vinnytsia region and the effectiveness of the eradication schemes according to ¹³C-urease breath tests (2006–2019)

Objective — On the basis of analysis of the results of breath tests with ¹³C-labeled urea, to study the dynamics of the level of *H. pylori* infection and to assess the effectiveness of *H. pylori* eradication schemes in patients with disorders of the upper gastrointestinal tract (GIT) — residents of the Vinnytsia region.

Materials and methods. The analysis has been carried out with 2095 results of breath tests with ¹³C-labeled urea, performed on infrared analyzer (IRIS, Wagner, Germany) during the years 2006–2019 in the clinical diagnostic gastroenterological laboratory of the Vinnytsia National Pirogov memorial Medical University. The results of breath tests with ¹³C-labelled urea were divided into two data arrays. The first data array included results of 1189 breath tests (644 women and 545 men), performed in patients with upper gastrointestinal tract disorders for the primary *H. pylori* infection diagnosis, the second consisted of 906 breath tests results (476 women and 430 men), performed in patients with upper gastrointestinal tract disorders in order to monitor the effectiveness of *H. pylori* eradication.

Results. Based on the results of the analysis of breath tests, performed for the primary diagnosis of *H. pylori* infection in patients of upper gastrointestinal tract disorders, it has been established that in the years 2006, 2007 and 2008 the *H. pylori* infection level did not differ from each other ($p > 0.05$) and amounted to 68.1 %, 63.3 %, 64.8 %, respectively. Starting from year 2009, in patients who did not receive previous anti-helicobacter pharmacotherapy, the *H. pylori* infection level has significantly decreased ($p < 0.05$ and < 0.01). The mean rate of the effective *H. pylori* eradication for the whole observation period was 76.4 % regardless of the treatment regimen. The comparison of the efficacy of eradication pharmacotherapy depending on gender showed that in the years 2006 and 2007 the rate of successful eradication pharmacotherapy in women was significantly ($p < 0.01$) lower vs men and was 53.5 % and 60.0 % vs 77.9 % vs 91.3 % respectively. The number of successful *H. pylori* eradications was significantly higher ($p < 0.01$) in the group of patients who were administered anti-helicobacter pharmacotherapy schemes in accordance with the Maastricht recommendations (81.3 % versus 65.6 %).

Conclusions. According to the results of the analysis of breath tests with ¹³C-labeled urea, performed for the primary diagnosis of *H. pylori*, it has been established, that in patients with disorders of the upper gastrointestinal tract since 2009, the primary infection with *H. pylori* significantly decreased. There were significant differences regarding primary infection with *H. pylori* between men and women with upper gastrointestinal tract disorders. The lowest level of *H. pylori* infection among patients with upper gastrointestinal tract disorders was observed in the age group under 20 years old (39.6 %), and the maximal *H. pylori* infection was diagnosed in the age group over 70 years old (66.7 %). The scheme proton pump inhibitor + clarithromycin + amoxicillin + bismuth subcitrate in standard doses demonstrated the highest efficacy of 87.0 % among the schemes, administered in accordance with c Maastricht recommendations. The scheme proton pump inhibitor + clarithromycin + derivatives of metronidazole in standard doses had the lowest efficacy (68.1 %).

Key words: *H. pylori* infection, *H. pylori* eradication, ¹³C-labeled urea breath test. □

Контактна інформація

Палій Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф.
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 67-16-53. E-mail: prof.irynga@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 листопада 2020 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Палій І.Г., Кондратиук Н.М., Заїка С.В. Поширеність *Helicobacter pylori* у Вінницькій області та ефективність схем ерадикації за даними ¹³C-уреазних дихальних тестів (2006–2019) // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 6. — С. 23–33. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-6-23>.

Paliy IG, Kondratiuk NM, Zaika SV. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Vinnytsia region and the effectiveness of the eradication schemes according to ¹³C-urease breath tests (2006–2019) [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2020;6:23-33. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-6-23>.

Список литературы

1. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Эпидемиология *Helicobacter pylori* // Практическая медицина. — 2006. — № 4. — С. 1—2.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике // Тер. архив. — 2017. — № 2. — С. 76—83. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90>.
3. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцваниа-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование // Тер. архив. — 2018. — № 90(8). — С. 27—32. doi: [10.26442/terarkh201890827-32](https://doi.org/10.26442/terarkh201890827-32).
4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцваниа-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С // Тер. архив. — 2016. — № 88(4). — С. 75—81. doi: [10.17116/terarkh201688475-8](https://doi.org/10.17116/terarkh201688475-8).
5. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2017. — № 12(148). — С. 20—24.
6. Белковец А.В., Курилович С.А., Юркова Т.А., Толкачева Н.Ю., Щербакова Л.В. Сравнительное исследование двух схем эрадикации *Helicobacter pylori* (с висмутом трикалия дицитратом и без него) // Фарматека. — 2019. — № 26(2). — С. 61—67.
7. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А., Войнован И.Н., Эмбутникс Ю.В. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2018. — № 3(32). — С. 8—12.
8. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 5. — С. 99—106.
9. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-урезазного дыхательного теста // Альманах клин. мед. — 2018. — № 1(46). — С. 40—49. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49>.
10. Бордин Д.С., Эмбутникс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Тер. архив. — 2018. — № 2. — С. 35—42.
11. Бордин Д.С., Янова О.Б., Войнован И.Н. и др. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs. джозамицин // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 4(51). — С. 6—10.
12. Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Тер. архив. — 2019. — № 8. — С. 28—33.
13. Дорюфеев А.Э., Руденко Н.Н., Сибилев А.В. Коллоидный субцитрат висмута в лечении хеликобактерной инфекции // Гастроэнтерология. — 2016. — № 1(59). — С. 25—29.
14. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему // Рус. мед. журн. — 2016. — № 11. — С. 673—677.
15. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге // Фарматека. Гастроэнтерология. Гепатология. — 2016. — № 5—16. — С. 33—39.
16. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Страчунский Л.С. и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 6. — С. 16—21.
17. Колде Я.К. Практикум по теории вероятностей и математической статистике. — М.: Медицина, 1991. — 157 с.
18. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2015. — № 3(115). — С. 4—10.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. — М.: Ремедиум, 2018.
20. 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 // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2017. — № 4(140). — С. 103—110.
21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. — 2014. — № 4. — С. 73—79. doi: [10.17116/terarkh201789284-90](https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90).
22. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций // Тер. архив. — 2014. — № 86(3). — С. 94—99. doi: [10.17116/terarkh201789284-90](https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90).
23. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клин. мед. — 2013. — № 91(8). — С. 4—12. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-29-36>.
24. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 8. — С. 92—97.
25. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А. Compliance пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии // Тер. архив. — 2014. — № 86(2). — С. 27—31.
26. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Скопиченко С.В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями: монография. — К.: Тиса ЛТД, 2008. — 425 с. (Библиотека практического врача).
27. Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — № 36(15). — С. 16—20. doi: [10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20](https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20).
28. Рахманин Ю.А., Герман С.В. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. I. Трансмиссия от человека к человеку (обзор литературы) // Гигиена и санитария. — 2014. — № 4(93). — С. 10—13.
29. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях // Сиб. науч. мед. журн. — 2010. — № 2. — С. 88—93.
30. Самсонов А.А. Антибиотики схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — № 4. — С. 63—68.
31. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н. и др. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // Тер. архив. — 2014. — № 86(8). — С. 57—61.
32. Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М. Роль висмута в лікуванні гастродуоденальної патології (огляд літератури та власні дослідження) // Гастроэнтерология. — 2016. — № 3(61). — С. 9—16. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79151>.
33. Шептулин А.А. Инфекция *Helicobacter pylori*: что еще, кроме заболеваний желудка? // Клин. мед. — 2014. — № 5(92). — С. 33—39.
34. Эрдес С.И., Леоневская Н.М., Кудрявцева Л.В. Современное состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и взрослых и ее клиническое значение // Доктор.Ру. — 2011. — № 2. — С. 48—54.
35. Юренев Г.Л., Парцваниа-Виноградова Е.В. и др. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эра-

- дикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Тер. архив. — 2018. — №90(8). — С. 33—39. doi: 10.26442/terarkh201890833-39.
36. Agudo S, Perez-Perez G, Alarcon T, Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain // *J. Clin. Microbiol.* — 2010. — N 10(48). — P. 3703—3707. doi: 10.1128/JCM.00144-10.
 37. Andreev D. *Helicobacter pylori* eradication therapy: current regimens // *Adv. Res. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — N 7(2). — P. 555—710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
 38. Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola M.L., Andrés Esteban E.M. et al. Factors associated with adherence in HIV patients // *Farm Hosp.* — 2009. — N 33(1). — P. 4—11.
 39. Baingana R.K., Kiboko Enyaru J., Davidsson L. *Helicobacter pylori* infection in pregnant women in four districts of Uganda: role of geographic location, education and water sources // *BMC Public Health.* — 2014. — N 14. — P. 915. doi: 10.1186/1471-2458-14-915.
 40. Bardhan K., Bayerdorffer E., Veldhuyzen van Zanten S.J. et al. The HOMER Study: the effect of increasing the dose of metronidazole when given with omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2000. — N 4. — P. 196—201. doi: 10.1046/j.1523-5378.2000.00030.x.
 41. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — N 6(48). — P. 1983—1988. doi: 10.1128/AAC.48.6.1983-1988.2004.
 42. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhitkiy V.I. et al. Prevalence of *H. pylori* among medical employees in Russia // *Helicobacter.* — 2017. — N 22 (suppl. 1). — P. 97.
 43. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2017. — N 112(2). — P. 212—239.
 44. Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2014. — N 9. — P. 1—5. doi: 10.1111/hel.12165.
 45. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults // *Gastroenterology.* — 2016. — N 151(1). — P. 51—69. e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
 46. 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. — N 23(3). — P. e880—893.
 47. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — N 4(21). — P. 1305—1314. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
 48. Flores-Treviño S., Mendoza-Olazarán S., Bocanegra-Ibarias P., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — N 12(8). — P. 819—827. doi: 10.1080/17474124.2018.1496017.
 49. Graham D.Y. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy // *Gastroenterol.* — 1998. — N 5(115). — P. 1272—1277. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70100-3.
 50. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* — 2010. — N 8(59). — P. 1143—1153. doi: 10.1136/gut.2009.192757.
 51. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — N 12. — P. 177—186. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
 52. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection // *Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology.* — 2017. — N 153(2). — P. 420—429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 53. Kao S.S., Chen W.C., Hsu P.I. et al. 7-Day nonbismuth-containing concomitant therapy achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* in Taiwan // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — N 2012. — P. 463985. doi: 10.1155/2012/463985.
 54. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Khomeriki S.G. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* — 2010. — N 15. — P. 343.
 55. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — N 9(46). — P. 2727—2734. doi: 10.1128/aac.46.9.2727-2734.2002.
 56. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — N 105(1). — P. 65—73. doi: 10.1038/ajg.2009.508.
 57. Malfertheiner P. Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — N 10(7). — P. 538—539.
 58. Malfertheiner P., Link A., Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — N 11(10). — P. 628—638.
 59. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht Consensus Report / The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG) // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — N 9(1). — P. 1—2.
 60. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2—2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — N 16(2). — P. 167—80. Review.
 61. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection — Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — N 61. — P. 646—664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
 62. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut.* — 2007. — N 56. — P. 772—781. doi: 10.1136/gut.2006.101634.
 63. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. — 2016. pii: gutjnl-2016-312288.
 64. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut.* — 2017. — N 66(1). — P. 6—30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
 65. Marko D., Calvet X., Ducons J. et al. Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: Clinical study and costeffectiveness analysis // *Helicobacter.* — 2005. — N 1(10). — P. 22—32.
 66. Megraud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2007. — N 2(20). — P. 280—322. doi: 10.1128/CMR.00033-06.
 67. Mentis A., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2015. — N 20(1). — P. 1—7. doi: 10.1111/hel.12250.
 68. Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA // *Gut Pathog.* — 2016. — N 8. ID 8.
 69. O'Morain N.R., Dore M.P., O'Connor A.J.P., Gisbert J.P., O'Morain C.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018 // *Helicobacter.* — 2018. — N 23 (suppl. 1). — P. e12519. doi: 10.1111/hel.12519.
 70. Peleteiro B., Bastos A., Ferro A., Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage // *Dig. Dis. Sci.* — 2014. — N 59(8). — P. 1698—1709. doi: 10.1007/s10620-014-3063-0.
 71. Plavnik R., Nevmerzhitkiy V., Embutniex Yu. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia // *Helicobacter.* — 2018. — N 23 (suppl. 1). — P. 26.
 72. Poveda G.F., Carrillo K.S., Monje M.E. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2014. — N 60. — P. 306—310. doi: 10.1590/1806-9282.60.04.008.
 73. Puig I., Baylina M., Sánchez-Delgado J. 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. — N 71(10). — P. 2740—2753.
 74. Savarino V., Vigneri S., Celle G. The ¹³C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Gut.* — 1999. — N 45 (suppl. 1). — P. I18—22. doi: 10.1136/gut.45.2008.i18.

-
75. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y. et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions // *Gastroenterology*. — 2018. — N 155 (5). — P. 1372–1382. e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
76. Selgrad M., Bornschein J., Rokkas T. et al. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and extragastric intestinal malignancies // *Helicobacter*. — 2012. — N 17. — P. 30–35. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00980.x.
77. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. — 2010. — N 3 (15). — P. 233–238.
78. Talley N.J. *Helicobacter pylori* management: how to improve the therapeutic confusion in practice // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Suppl. B. — P. 21–24. doi: 10.1155/2003/401397.
79. Venerito M., Krieger T., Ecker T., Leandro G., Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Digestion*. — 2013. — N 88 (1). — P. 33–45. doi: 10.1159/000350719.
80. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — N 47 (7). — P. 868–876. doi: 10.1111/apt.14561. Epub 2018 Feb 12.