

Стандарти діагностики та лікування кислотозалежних і *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань

[Палій І.Г.](#)

[Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова](#)

УДК 616.329+616.33-002.2+616.33-006.6:616-07+616-08

*Ірина Гордіївна Палій — професор кафедри внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова*

Актуальність проблеми

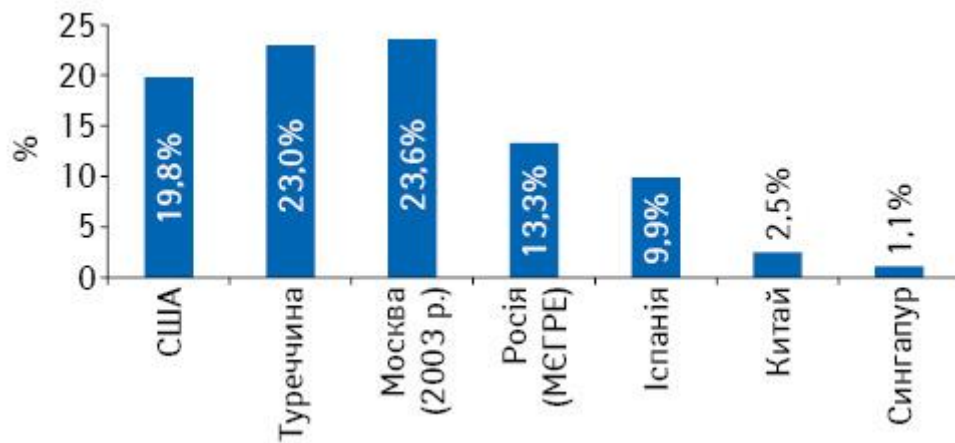
Хронічні кислотозалежні захворювання органів травлення характеризуються значною поширеністю, частим розвитком серйозних ускладнень та необхідністю великих фінансових асигнувань для реалізації лікувальних програм. Все це зумовлює актуальність цієї проблеми для практичної охорони здоров'я.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

Згідно з визначенням, прийнятим Монреальським консенсусом (Montreal Consensus Group), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — стан, який розвивається, коли рефлюкс шлункового вмісту в стравохід призводить до появи симптомів, що спричиняють занепокоєння пацієнта та/чи розвиток ускладнень (Vakil N. et al., 2006b). Причому лікарям рекомендовано звертати увагу саме на симптоми, що викликають тривогу в хворого (дискомфорт, ті чи інші неприємні відчуття, погіршення загального самопочуття тощо), адже вважається, що нелікована ГЕРХ за своїм впливом на самопочуття пацієнта завдає навіть більш вираженого порушення якості життя, ніж таке серйозне і небезпечне захворювання, як стенокардія.

В останні роки ГЕРХ посідає лідируючі позиції серед усієї патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і є одним із найактуальніших і широко досліджуваних питань сучасної гастроентерології. Проблема ГЕРХ тією чи іншою мірою існує в багатьох країнах світу (**рис. 1**). В Україні поширеність цього захворювання становить 21–30% (Острогляд А.В., 2006; Бабак М.О., 2010).

Рис. 1.



Поширеність GERX у світі

Патогенез

У патогенезі GERX відіграють роль різні чинники, зокрема:

- порушення моторики стравоходу;
- зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера;
- грижа стравохідного отвору діафрагми;
- збільшення кількості мінущих розслаблень нижнього стравохідного сфінктера;
- підвищення інтрагастрального тиску.

Фактично всі разом вони зумовлюють клінічну картину GERX.

Класифікація

Згідно з класифікацією, прийнятою Монреальським консенсусом (Vakil N. et al., 2006b), усі симптоми GERX поділяють на:

1. Стравохідні:

- синдроми, що проявляються виключно симптомами (класичний рефлюксий синдром, синдром болю в грудній клітці);
- синдроми, перебіг яких відбувається із пошкодженням стравоходу (рефлюкс-езофагіт, стриктури стравоходу, стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу).

2. Позастравохідні:

- синдроми, зв'язок яких із GERX встановлений (кашель рефлюксий природи, ларингіт рефлюксий природи, бронхіальна астма рефлюксий природи, ерозії зубної емалі рефлюксий природи);
- синдроми, зв'язок яких із GERX передбачається (фарингіт, синусит, ідіопатичний фіброз легенів, рецидивуючий середній отит).

Можливі ускладнення і прогноз

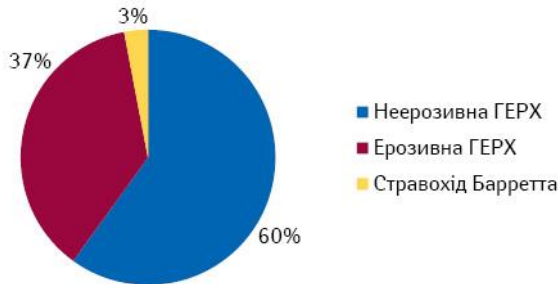
Прогресування змін стравоходу часто призводить до розвитку таких ускладнень, як:

- стравохід Барретта;
- пептична стриктура стравоходу;

- аденокарцинома стравоходу (найнебезпечніший стан).

Ерозивний стан відзначають у 35–37%, неерозивний — у 60% пацієнтів із ГЕРХ (Tytgat G.N., 2012). Причому будь-яка форма захворювання в кінцевому результаті може прогресувати в аденокарциному стравоходу (Rice F. et al., 2007).

Рис. 2.



Структура ГЕРХ

Прогресія неерозивної ГЕРХ в ерозивну форму може досягати 30% випадків. У 22% випадків наростає ступінь тяжкості ерозивного езофагіту. В подальшому процес прогресує в бік розвитку стравоходу Барретта (до 13% випадків) і відповідно аденокарциноми. Цей процес може розвиватися не досить швидко, але є небезпечним. Відзначено, що протягом останніх 25 років ріст частоти розвитку аденокарциноми стравоходу істотно випереджає інші злякисні новоутворення, такі як меланома, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак легені, колоректальний рак (Pohl H., Welch H.G., 2005). Тобто на сьогодні стурбованість викликають не лише симптоми ГЕРХ, які погіршують якість життя, а й прогноз цього захворювання, який може бути достатньо несприятливим у багатьох пацієнтів.

Діагностика ГЕРХ

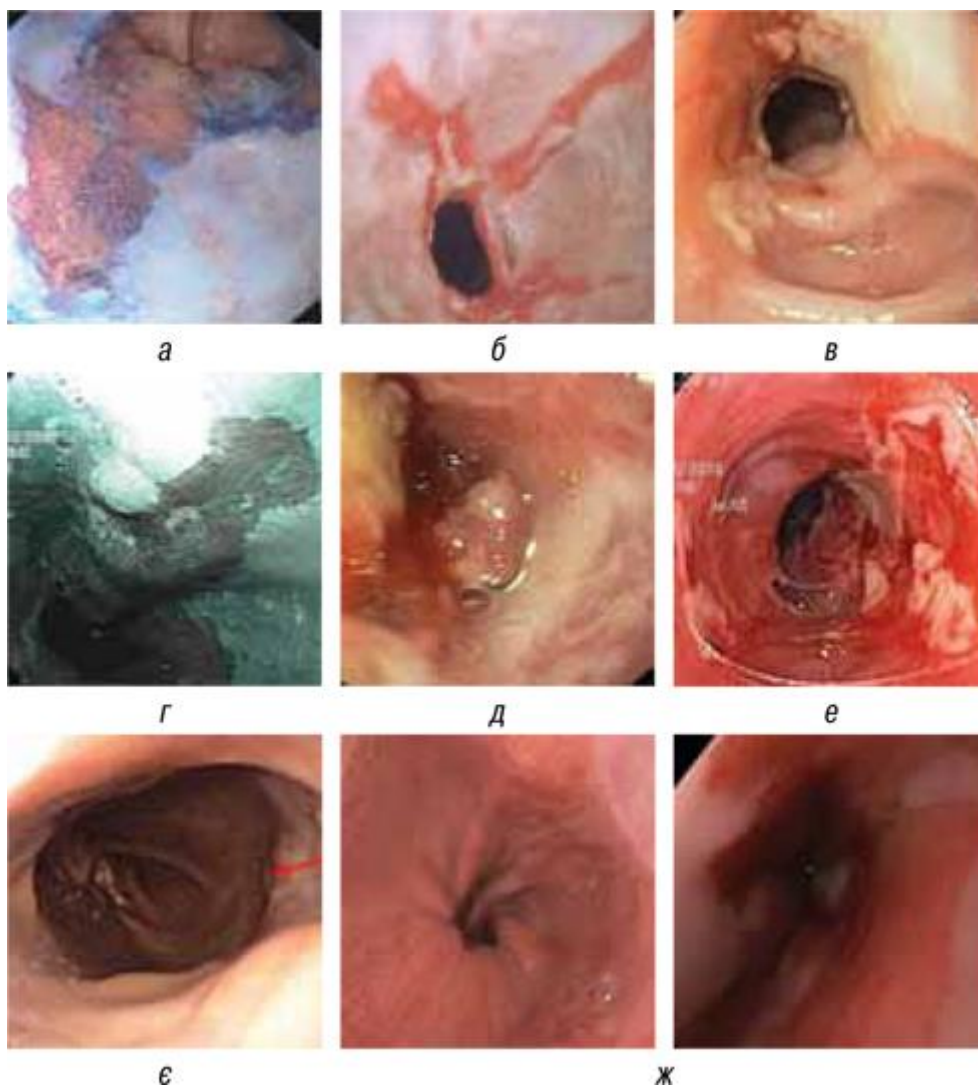
Для діагностики ГЕРХ застосовують:

- ендоскопічне дослідження (рис. 3а–ж);
- терапевтичний тест з одним із інгібіторів протонної помпи (ІПП) у стандартній дозі протягом 10–14 днів (чутливість — 80%, специфічність — 57%);
- добовий рефлюкс-моніторинг стравоходу (рН-моніторинг, комбінований багаторазовий імпеданс-рН-моніторинг) для виявлення і кількісної оцінки патологічного гастроезофагеального рефлюксу;
- манометрію стравоходу.

Методами уточнювальної діагностики є:

- флуоресцентна ендоскопія, яка допомагає встановити діагноз при множинному характері ураження на фоні ерозивно-виразкових змін слизової оболонки;
- лазер-індукована локальна спектроскопія.

Рис. 3.



Ендоскопічна картина GERX та її ускладнень: а–д — GERX; е — виразка стравоходу, стравохідна кровотеча, яка триває; є — виразка стравоходу, стадія часткового загоєння; ж — стравохід Барретта

Лікування

Основні цілі лікування пацієнтів із GERX, досягнення яких сприяє поліпшенню самопочуття та підвищенню якості життя (Freston J.W., Triadafilopoulos G., 2004; Koya D.L., Castell D.O., 2006; Cutler A. et al., 2010):

1. Швидке полегшення симптомів захворювання (альгінати, антациди).
2. Контроль симптомів протягом тривалого часу (препарати вибору — ІПП).
3. Планове лікування та запобігання розвитку ускладнень (препарати вибору — ІПП).

Перш за все пацієнтам із GERX рекомендовано змінити стиль життя і харчування з виключенням продуктів/страв, які провокують симптоми захворювання.

Доведено, що застосування ІПП (1–2 рази на добу за 30–60 хв до прийому їжі) сприяє контролю симптоматики і покращенню прогнозу. Тривалість основного курсу терапії становить не менше 6–8 тиж. З огляду на необхідність тривалого застосування ІПП доцільним є призначення пантопризолу, який забезпечує ефективний контроль симптомів

протягом 24 год. Зокрема, застосування пантопразолу зменшує вираженість як денних, так і нічних симптомів ГЕРХ у достатньої кількості пацієнтів (рис. 4).

У дослідженні Т. Scholten та співавторів (2003) виявлено кращий результат пантопразолу щодо зменшення вираженості денних та нічних симптомів ГЕРХ порівняно з езомепразолом (рис. 5).

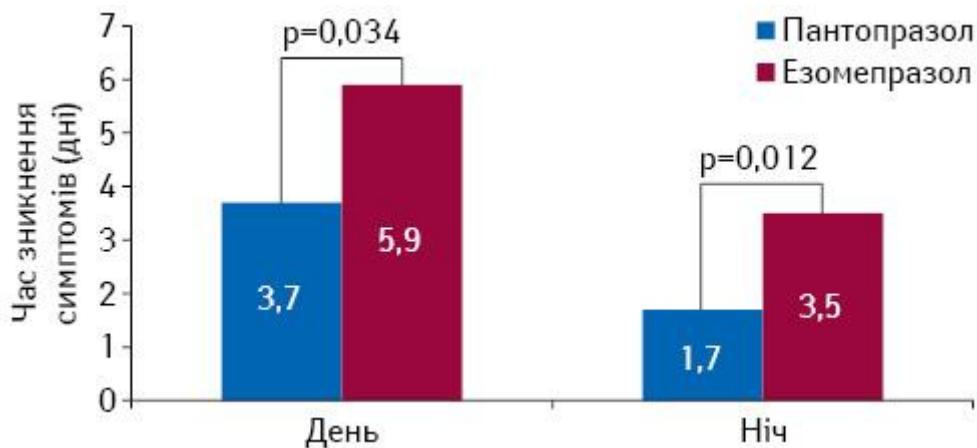
Для симптоматичного лікування за відсутності симптомів ерозії стравоходу і без явно вираженої печії можна застосовувати пантопразол у дозі 20 мг/добу протягом 2–4 тиж. При загостренні ГЕРХ, у пацієнтів із вираженою симптоматикою, а також тих, хто потребує тривалого лікування, пріоритетною є доза 40 мг/добу. При переводі пацієнта на режим профілактики рецидиву або на режим прийому за вимогою можна повернутися до дозування 20 мг/добу.

Рис. 4.



Частка пацієнтів із ерозивною ГЕРХ без нічної печії (n=1998)

Рис. 5.



Зменшення вираженості симптомів ГЕРХ під впливом пантопразолу та езомепразолу

У пацієнтів окремих категорій слід застосувати інші підходи, наприклад:

1. Пацієнтам з часто рецидивуючим ерозивно-виразковим рефлюкс-езофагітом або зі стравоходом Барретта необхідна безперервна підтримувальна терапія у стандартних дозах (з цією метою можна застосовувати пантопразол у дозі 40 мг/добу).
2. Пацієнти з ендоскопічно негативною ГЕРХ із частими рецидивами, пацієнти з ГЕРХ і рефлюкс-езофагітом, пацієнти похилого віку з ГЕРХ потребують безперервної підтримувальної терапії в мінімальних індивідуальних дозах.

3. Вагітним із ГЕРХ слід призначати симптоматичну терапію: альгірати, алюмінію фосфат, рідше — ранітидин (найбільша доказова база безпеки). ІПП призначають лише за результатами консилиуму лікарів, отримавши інформовану згоду від пацієнтки, оскільки її потреба в цій групі препаратів має переважати потенційний ризик для плода. Тож, за можливості уникнути застосування ІПП у вагітних — краще скористатися іншими групами препаратів.

При порушеннях евакуаторної функції шлунка і вираженому дуоденогастроезофагеальному рефлюксі показано застосування прокінетиків.

Критерієм ефективності терапії є досягнення клініко-ендоскопічної ремісії, а саме:

1. Відсутність симптомів або значне зменшення їх вираженості за умови суттєвого покращення самопочуття і якості життя пацієнта (при ендоскопічно негативній формі захворювання).
2. Відсутність ознак рефлюкс-езофагіту за умови суттєвого покращення самопочуття та якості життя пацієнта (при ерозивній формі ГЕРХ).

Особливості ведення *Helicobacter pylori*-інфікованих пацієнтів

Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) дуже поширена в усьому світі, займає достатньо потужні позиції в будь-яких популяціях, варіюючи, наприклад, від 15% в Австралії до 97% — в Африці (Ford A.C., Axon A.T., 2010). Хоча зазначено, що застосування ерадикаційних схем сприяло зниженню персистенції *H. pylori* в популяції розвинених країн в останні 20 років (Nakajima S. et al., 2010). На жаль, про країни, що розвиваються, переконливих даних на сьогодні немає.

Важливо пам'ятати, що на тлі тривалого пригнічення кислотопродукції у пацієнтів із ГЕРХ, інфікованих *H. pylori*, відбувається поширення цієї бактерії з антрального відділу на тіло шлунка (так званий феномен транслокації *H. pylori*). Тому, якщо у пацієнта з ГЕРХ передбачають тривалий прийом антисекреторних препаратів, попередньо потрібно провести діагностику *H. pylori*-інфекції та — у разі її виявлення — попередню ерадикацію, а вже потім переходити до тривалого застосування ІПП.

H. pylori-інфекція у 70–80% носіїв є латентною, у 15–20% проявляється у вигляді виразки шлунка, у 4–60% — атрофічного гастриту, у 1–19% викликає рак шлунка. Не виключають можливості трансмісії *H. pylori*-інфекції (Graham D.Y., Fischbach L., 2010). За іншими даними, персистенція *H. pylori* у 95% випадків є причиною хронічного гастриту, в 75–80% — виразки шлунка, в <80% — раку шлунка (Kusters J.G. et al., 2006; Івашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2011).

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки — доволі серйозне захворювання, яке ще кілька десятиліть тому підлягало ретельному диспансерному спостереженню. Проте на сьогодні активне включення у клінічну практику ефективних ерадикаційних схем сприяло значному зниженню частоти цієї хвороби, зменшенню кількості виразкових кровотеч і зниженню поширеності *H. pylori*-інфекції серед тих, хто звернувся зі скаргами з боку ШКТ в цілому. Поява наукових даних про зв'язок *H. pylori* із патологією ШКТ в останні десятиріччя змінила уявлення про виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, тож сьогодні можна стверджувати, що пептична виразка, асоційована з інфекцією

H. pylori, — виліковна. Тобто досягнення *H. pylori*-негативного статусу, за відсутності інших факторів ризику, гарантує відсутність рецидиву захворювання. Доведено, що *H. pylori*-негативний статус знижує ймовірність рецидивів виразки у пацієнтів із гастропатією, індукованою нестероїдними протизапальними препаратами, і сприяє довготривалій ремісії (Miehlke S. et al., 1995; Tytgat G.N., 2011; Tang C.L. et al., 2012).

Тож головними цілями терапії виразки шлунка та дванадцятипалої кишки є:

- ерадикація *H. pylori*;
- зменшення секреції соляної кислоти і, як результат, зменшення її агресивної дії та створення сприятливих умов для дії антибіотиків;
- профілактика рецидивів і ускладнень.

Хронічний гастрит

Глобальний Кіотський консенсус встановив певні орієнтири стосовно низки питань, що стосуються функціональної диспепсії, хронічного гастриту і зокрема місця інфекції *H. pylori* в розвитку останнього (Sugano K. et al., 2015). Одже, *H. pylori*-асоційований гастрит на сьогодні визначають як інфекційне захворювання, незалежно від наявності/відсутності симптомів і ускладнень, таких як виразка шлунка та дванадцятипалої кишки і рак шлунка (рівень рекомендації — сильний, рівень доведеності — високий, рівень узгодженості — 100%). Причому, оскільки відомий збудник цього захворювання, його вважають таким, яке можна вилікувати (саме за рахунок проведення ерадикаційної терапії) із подальшим запобіганням тяжким ускладненням. Вважають, що ерадикація інфекції *H. pylori* може сприяти повному відновленню слизової оболонки шлунка, зменшенню вираженості/усуненню диспептичних симптомів і зазвичай виліковуванню виразки. Це положення підтверджено і в Маастрихтському консенсусі (Malfertheiner P. et al., 2017).

Діагностика

Методи діагностики хронічного гастриту включають:

- ендоскопічний з морфологічною оцінкою біоптатів;
- діагностику *H. pylori*;
- визначення кислотоутворювальної та кислотонейтралізуючої функції шлунка (внутрішньошлункова рН-метрія);
- рентгенологічний.

Терапія

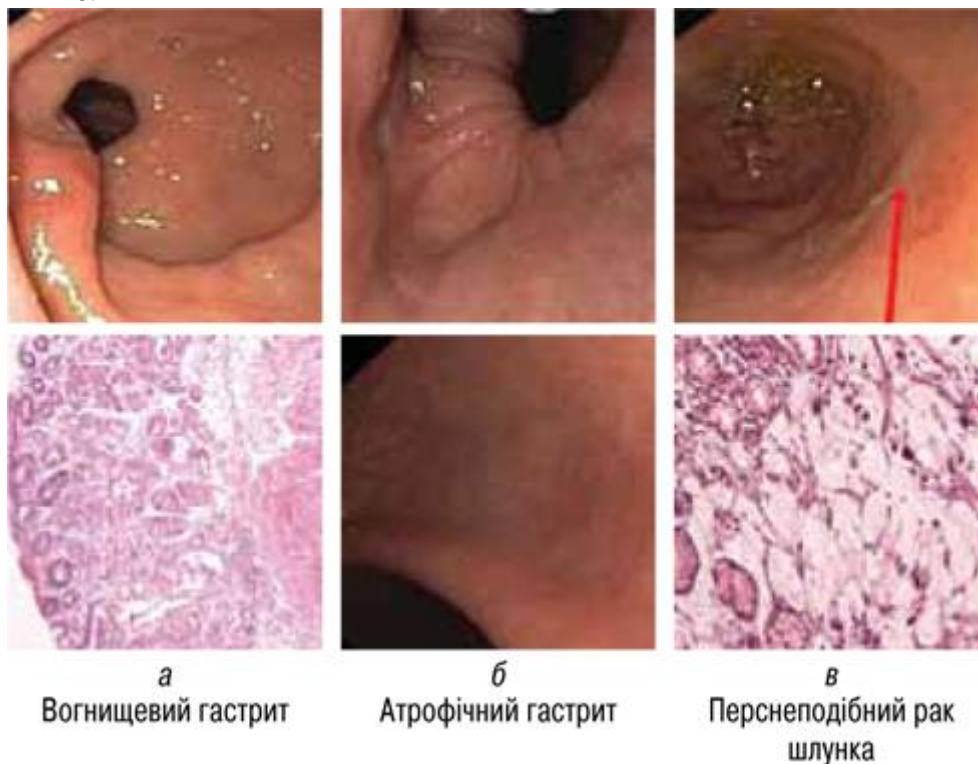
За даними Глобального Кіотського та Маастрихтського консенсусів, ерадикація *H. pylori* є терапією першої лінії *H. pylori*-асоційованих пацієнтів із гастритом (рівень рекомендації — сильний, рівень доведеності — високий, рівень узгодженості — 94,7%) (Sugano K. et al., 2015; Malfertheiner P. et al., 2017).

***H. pylori* та рак шлунка**

H. pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит становить особливу небезпеку, оскільки є передраковим станом (ендоскопічна картина звичайного вогнищевого гастриту (стану, який зазвичай у розумінні пацієнтів не становить особливої небезпеки),

атрофічного гастриту і в подальшому — перснеподібного раку шлунка представлена на **рис. 6**).

Рис. 6.



H. pylori-асоційований хронічний атрофічний гастрит — передраковий стан (ендоскопічна картина)

На сьогодні рак шлунка — достатньо поширена локалізація раку в усьому світі. На жаль, Україна відноситься до регіонів із високим рівнем захворюваності та смертності від цієї онкопатології. Серед чоловіків це 3-й, у жінок — 5-й за локалізацією вид раку. При цьому рівень смертності від раку шлунка серед чоловіків і жінок приблизно однаковий (9 та 11% відповідно).

Важливо пам'ятати, що ані будь-яких симптомів раннього раку шлунка, ані специфічних симптомів, характерних саме для цього захворювання, не існує взагалі (Vakil N. et al., 2006a). «Традиційні» симптоми тривоги, так звані червоні прапори, які дозволяють запідозрити рак шлунка, характерні для пізніх і в більшості випадків неоперабельних стадій захворювання (Masoni G. et al., 2008). Саме тому найбільшу увагу необхідно звертати на причини розвитку раку шлунка, особливо на ті, усунення яких дозволяє запобігти його виникненню взагалі. Виокремлюють чотири групи таких причин, причому на всі (за винятком останньої) або не можна впливати, або можна впливати лише частково:

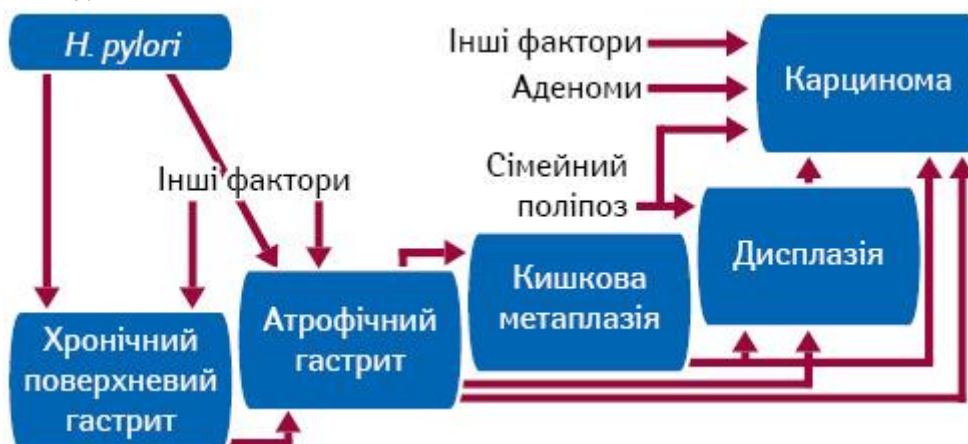
- Генетичні чинники.
- Пошкоджувальні фактори зовнішнього середовища (режим харчування, стан навколишнього середовища, медичний вплив).
- Передраковий стан.
- Інфекція *H. pylori*.

Безумовно, про стовідсоткову залежність між *H. pylori*-інфекцією і захворюваністю на рак шлунка говорити не можна: показники їх поширеності у світі зіставні не повністю (Parkin D.M., 2006). Однак цей взаємозв'язок наявний, і на сьогодні саме ерадикація *H.*

pylori розглядається вченими і клініцистами як глобальна стратегія профілактики раку шлунка, яка особливо ефективна в популяціях із високим ризиком цієї патології, в тому числі в Україні (Fuccio L. et al., 2007; Talley N.J. et al., 2008; Asaka M. et al., 2010).

У каскаді патологічних явищ шлункового канцерогенезу (рис. 7) серед інших чинників *H. pylori* є одним із найважливіших, який призводить до появи перших проявів запалення, хронічного поверхневого, атрофічного гастриту, кишкової метаплазії, дисплазії та в подальшому — карциноми. Зазвичай цей процес не швидкий, але незворотний, якщо вчасно не провести ерадикації *H. pylori*.

Рис. 7.



Парадигма шлункового канцерогенезу (Correa P., 1988)

За результатами масової ерадикації *H. pylori*, проведеної в Тайвані у великій популяції пацієнтів (вік старше 30 років) із контролем ерадикації за допомогою ^{13}C -уреазного дихального тесту, поширеність *H. pylori* знизилася майже на 79% і в результаті цього — захворюваність на виразку шлунка та дванадцятипалої кишки — на 67%, на рак шлунка — на 25% (Lee Y.C. et al., 2013). Це підтверджує роль ерадикації *H. pylori* як фактично єдиного на сьогодні шляху запобігання раку шлунка в популяційних масштабах.

Проблеми при виконанні анти-*H. pylori* терапії

Сьогодні на шляху анти-*H. pylori* терапії існують певні проблеми. Так, діагностика цієї інфекції до лікування становить лише 22,5%, контроль ефективності ерадикації — 6,7%. За результатами дослідження ULCER, лише у 18% випадків клініцисти застосовують раціональну ерадикаційну терапію, у 81% — нераціональну (низькоефективні схеми, монотерапію, препарати з недоведеною клінічною ефективністю, неадекватне дозування), в 1% ерадикаційну терапію не призначають взагалі. При цьому найчастіше застосовують нераціональні схеми саме гастроентерологи, помилки терапевтів становлять меншу частку випадків (63 та 37% відповідно) (Страчунский Л.С. и соавт., 2005).

Іншою проблемою є зниження з кожним роком ефективності потрійної ерадикаційної терапії в усьому світі. На жаль, класична схема (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін), окремі препарати, які входять до її складу (зокрема кларитроміцин), а також лево-флораксацин, вже не такі ефективні, як раніше (Graham D.Y., Fischbach L., 2010; Thung I. et al., 2016). Ці дані зіставні з отриманими в Україні. Так, у 2008 р., згідно з результатами досліджень, схема ІПП + кларитроміцин + амоксицилін була ефективною у 82% пацієнтів із пептичними ерозивно-виразковими пошкодженнями дванадцятипалої кишки (Chernobrovу V. et al., 2008), а у 2014 р. трьохкомпонентна схема значно знизилася свою ефективність (лише 72% ефективних ерадикацій) (Paliy I., Zaika S., 2014).

Наслідки неуспішної ерадикації *H. pylori* шляхом застосування терапії першої лінії досить серйозні. Застосування, наприклад, омепразолу в дозі 40 мг/добу впродовж 7 днів може призвести до вищезазначеного феномену транслокації *H. pylori* — поширення запалення і розповсюдження мікроба в тіло шлунка (Meining A. et al., 1997; Graham D.Y. et al., 2003).

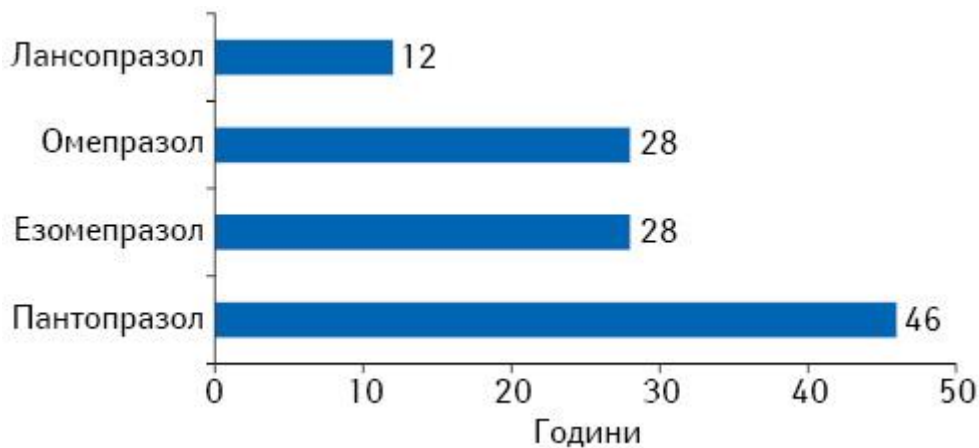
Шляхи подолання прогресуючого зниження ефективності потрійної терапії

В останні роки проведено велику кількість робіт, в яких вивчали різні альтернативні схеми ерадикаційної терапії, застосування ряду додаткових препаратів, зокрема вісмуту (Buzás G.M., 2010). На сьогодні пропонують і застосування 4-компонентної терапії з додаванням вісмуту, і трьох антибіотиків водночас + ІПП, і вибір препаратів залежно від чутливості до них *H. pylori*, і збільшення тривалості ерадикаційної терапії. Але найбільша кількість робіт спрямована на те, аби зрозуміти: чи є різниця, який ІПП вибирати в ерадикаційній схемі?

Дійсно, потужна кислотоінгібіція розглядається як один із можливих шляхів подолання резистентності *H. pylori*. ІПП забезпечують стабільність і підвищують тривалість дії антибактеріальних препаратів, а також створюють сприятливі умови для переходу *H. pylori* в стадію поділу, коли мікроорганізм найбільш чутливий до дії антибіотиків. Крім того, ІПП зменшують загальний об'єм секрету в шлунку, за рахунок чого підвищується концентрація антибіотиків в шлунковому соці та зменшується товщина слизу на поверхні епітелію (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008). Підвищення рівня рН ≥ 6 переводить *H. pylori* у реплікативну стадію, за рахунок чого збільшується його чутливість до амоксициліну та кларитроміцину (Molina-Infante J., Gisbert J.P., 2014). Застосування ІПП у вищих дозах або 2 рази на добу ще більше потенціює чутливість мікроба до антибіотиків (Villoria A. et al., 2008; Yang J.C. et al., 2015).

Але ІПП, як і багато інших ліків, вступають у певну взаємодію із системою цитохрому Р450, тому до ерадикаційної схеми рекомендовано включати ті препарати, які не мають цієї взаємодії. Перевагу слід надавати лікарським засобам із мінімальним ризиком міжмедикаментозних взаємодій. Зокрема одним із таких препаратів є пантопразол, який практично не взаємодіє із жодним із найчастіше застосовуваних препаратів (Wedemeyer R.S., Vlume H., 2014). На відміну від решти ІПП, пантопразол має інший механізм дії, який не завжди потребує для своєї реалізації участі цитохрому Р450. Пантопразол зв'язується як із цистеїном 822, так і з цистеїном 813 протонних помп паріетальних клітин шлунка. З останнім зв'язуються всі інші ІПП, а з цистеїном 822 — лише пантопразол, за рахунок чого забезпечується більш тривала інгібіція шлункової секреції порівняно з іншими препаратами (Sachs G., Shin J.M., 2004). Тривалість кислотоінгібіції при застосуванні пантопразолу достатньо висока й адекватна (**рис. 8**). Препарат забезпечує ефективне купірування симптомів (зокрема й нічних) і мінімальну кількість рецидивів (Shin J.M., Sachs G., 2004).

Рис. 8.



Тривалість інгібіції секреції соляної кислоти за допомогою різних ІПІ (Shin J.M., Sachs G., 2004)

Для лікування пацієнтів із виразкою шлунка без *H. pylori* пантопразол (на прикладі препарату ПанГастро) застосовують у дозі 40 мг/добу протягом 4 тиж, із виразкою дванадцятипалої кишки без *H. pylori* — 40 мг/добу протягом 2 тиж. З метою ерадикації *H. pylori* рекомендовано такі схеми, застосовувані 2 рази на добу:

- ПанГастро 40 мг + амоксицилін 1000 мг + кларитроміцин 500 мг.
- ПанГастро 40 мг + кларитроміцин 500 мг + метронідазол 400–500 мг (або тинідазол 500 мг).
- ПанГастро 40 мг + амоксицилін 1000 мг + метронідазол 400–500 мг (або тинідазол 500 мг).

Враховуючи зростання резистентності до кларитроміцину, рекомендовано наступну схему: ПанГастро 40 мг + вісмуту субцитрат колоїдний 240 мг, кларитроміцин 500 мг, амоксицилін 1000 мг. Тривалість застосування ерадикаційної схеми становить 10–14 днів.

Роль пацієнта в лікувальному процесі

У процесі лікування пацієнт має чітко виконувати рекомендації щодо модифікації режиму та способу життя і повинен (хоча б на час проведення ерадикаційної терапії):

- відмовитися від тютюнопаління;
- відмовитися від вживання міцних спиртних напоїв;
- намагатися харчуватися часто і дрібно, виключивши з раціону копчені, консервовані продукти.

Щодо першої рекомендації, то є чіткі доказові дані мультицентрових досліджень про те, що тютюнопаління знижує ефективність ерадикації *H. pylori* (Broutet N. et al., 2003; De Francesco V. et al., 2004; Camargo M.C. et al., 2007). Яку б сучасну схему терапії не призначив лікар, який би ефективний ІПІ не вибрав, тютюнопаління знижує ефективність ерадикації за рахунок того, що сигаретний дим може спричиняти індукцію ферментів цитохрому P450 (Miyoshi M. et al., 2001). Тютюнопаління є незалежним чинником ризику невдалої ерадикації *H. pylori* (відносний ризик — 2,81), особливо у пацієнтів, які є повільними інактиваторами за геном *CYP 2C19* (Suzuki T. et al., 2007). Якщо пацієнт не дотримується цієї рекомендації, ефективність ерадикаційної терапії є сумнівною.

Список використаної літератури

- **Бабак М.О.** (2010) Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням. Суч. гастроентерологія, 1: 16–20.
- **Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.** (2008) Гастроэнтерология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 754 с.
- **Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.** (2011) Гастроэнтерология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 114 с.
- **Острогляд А.В.** (2006) Перший досвід вивчення епідеміології гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні. Суч. гастроентерологія, 1: 30–32.
- **Страчунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др.** (2005) Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол., 6: 16–21.
- **Asaka M., Kato M., Graham D.Y.** (2010) Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter*, 15(6): 486–490.
- **Broutet N., Tchamgoué S., Pereira E. et al.** (2003) Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy — results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17(1): 99–109.
- **Buzás G.M.** (2010) First-line eradication of *Helicobacter pylori*: are the standard triple therapies obsolete? A different perspective. *World J. Gastroenterol.*, 16(31): 3865–3870.
- **Camargo M.C., Piazuelo M.B., Mera R.M. et al.** (2007) Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia. *Acta Gastroenterol. Latinoam.*, 37(4): 238–245.
- **Chernobrov V., Paliy I., Zaika S., Kyrychenko O.** (2008) The effectiveness of *H. pylori* eradication in the patients with the erosive and ulcerous diseases of duodenum in Vinnitsa (Ukraine). *Helicobacter*, 13(5): 468.
- **Correa P.** (1988) A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.*, 48(13): 3554–3560.
- **Cutler A., Robinson M., Murthy A., Delemos B.** (2010) Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig. Dis. Sci.*, 55(2): 338–345.
- **De Francesco V., Zullo A., Hassan C. et al.** (2004) The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig. Liver Dis.*, 36(5): 322–326.
- **Ford A.C., Axon A.T.** (2010) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*, 15 Suppl. 1: 1–6.
- **Freston J.W., Triadafilopoulos G.** (2004) Review article: approaches to the long-term management of adults with GERD-proton pump inhibitor therapy, laparoscopic fundoplication or endoscopic therapy? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 19 Suppl. 1:35–42.
- **Fuccio L., Zagari R.M., Minardi M.E., Bazzoli F.** (2007) Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 25(2): 133–141.
- **Graham D.Y., Fischbach L.** (2010) *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.*, 363(6): 595–596.
- **Graham D.Y., Fischbach L.** (2010) *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 59(8): 1143–1153.
- **Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al.** (2003) Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17(2): 193–200.

- **Koya D.L., Castell D.O.** (2006) Acid suppression therapy for GERD: the devil's in the details. Part I. *Pract. Gastroenterol.*, 1: 30–39.
- **Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J.** (2006) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 19(3): 449–490.
- **Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al.** (2013) The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*, 62(5): 676–682.
- **Maconi G., Manes G., Porro G.B.** (2008) Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 14(8): 1149–1155.
- **Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel** (2017) Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1): 6–30.
- **Meining A., Bosseckert H., Caspary W.F. et al.** (1997) H₂-receptor antagonists and antacids have an aggravating effect on *Helicobacter pylori* gastritis in duodenal ulcer patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 11(4): 729–734.
- **Miehlke S., Bayerdörffer E., Lehn N. et al.** (1995) Recurrence of duodenal ulcers during five years of follow-up after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 7(10): 975–978.
- **Miyoshi M., Mizuno M., Ishiki K. et al.** (2001) A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP 2C19 genetic polymorphism. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 16(7): 723–728.
- **Molina-Infante J., Gisbert J.P.** (2014) Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J. Gastroenterol.*, 20(30): 10338–10347.
- **Nakajima S., Nishiyama Y., Yamaoka M. et al.** (2010) Changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 25 Suppl. 1: S99–S110.
- **Pace F., Pallotta S., Vakil N.** (2007) Gastroesophageal reflux disease is a progressive disease. *Dig. Liver Dis.*, 39(5): 409–414.
- **Paliy I., Zaika S.** (2014) Comparing the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in Vinnitsya (Ukraine) on the results of the respiratory urease test. *Helicobacter*, 19: 68.
- **Parkin D.M.** (2006) The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*, 118(12): 3030–3044.
- **Pohl H., Welch H.G.** (2005) The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97(2): 142–146.
- **Sachs G., Shin J.M.** (2004) The basis of differentiation of PPIs. *Drugs Today (Barc)*, 40 Suppl. A: 9–14.
- **Scholten T., Gatz G., Hole U.** (2003) Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 18(6): 587–594.
- **Shin J.M., Sachs G.** (2004) Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺,K⁺-ATPase in vivo. *Biochem. Pharmacol.*, 68(11): 2117–2127.
- **Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference** (2015) Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9): 1353–1367.
- **Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A. et al.** (2007) Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success. *Epidemiol. Infect.*, 135(1): 171–176.

- **Talley N.J., Fock K.M., Moayyedi P.** (2008) Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am. J. Gastroenterol.*, 103(3): 510–514.
- **Tang C.L., Ye F., Liu W. et al.** (2012) Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter*, 17(4): 286–296.
- **Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al.** (2016) Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 43(4): 514–533.
- **Tytgat G.N.** (2011) Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification. *Dig. Dis.*, 29(5): 454–458.
- **Tytgat G.N.** (2012) Recent developments in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: ANNO 2012. *J. Dig. Dis.*, 13(6): 291–295.
- **Vakil N., Moayyedi P., Fennerty M.B., Talley N.J.** (2006a) Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 131(2): 390–401.
- **Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al.; Global Consensus Group** (2006b) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.*, 101(8): 1900–1920.
- **Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al.** (2008) Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 28(7): 868–877.
- **Wedemeyer R.S., Blume H.** (2014) Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.*, 37(4): 201–211.
- **Yang J.C., Lin C.J., Wang H.L. et al.** (2015) High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 13(5): 895–905.