

СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ СХЕМ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

А.О. Поздеева¹, О.К. Поздеев¹, П.Е. Гуляев², Ю.В. Валеева³, А.Н. Савинова²

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия

² Казанский государственный медицинский университет МЗ РТ, г. Казань, Россия

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Резюме. *Helicobacter pylori* — один из наиболее распространенных микроорганизмов-комменсалов человека, колонизирующий до 60% жителей всех континентов. Некоторые штаммы *H. pylori* приобрели вирулентные свойства, и их присутствие может существенно осложнять течение атрофического гастрита типа В, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также способствовать развитию злокачественных заболеваний желудка. В подобных ситуациях проведение эрадикационной терапии представляется патогенетически оправданным. Международные рекомендации по проведению стандартной тройной эрадикационной терапии первой линии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин курсом в 7–10 дней, были предложены в 1996 г. До начала XXI в. ее активно и с высокой эффективностью (до 90%) применяли повсеместно, однако позднее стали появляться сообщения о катастрофическом снижении результатов подобной схемы лечения (до 60%). Затем выяснилось, что эффективность трехкомпонентной (тройной) терапии прямо коррелирует с резистентностью к кларитромицину, существенно возросшей в последние десятилетия, что вызвало необходимость создания новых схем элиминации хеликобактеров. Были проанализированы результаты различных современных схем эрадикации *H. pylori*, в том числе варианты модифицированной тройной терапии, связанные с включением в схему новых препаратов либо увеличением продолжительности эрадикации: в частности, было предложено заменить амоксициллин на метронидазол. Однако дальнейшие исследования показали, что сочетание кларитромицина с амоксициллином представляется более предпочтительным, что обусловлено высоким уровнем резистентности *H. pylori* к метронидазолу во многих странах. Были проанализированы попытки параллельного применения пробиотиков, в частности культур различных видов *Lactobacillus*. Установлено увеличение уровня эрадикации при проведении стандартной тройной терапии с 61,5 до 81,6%, а также достоверное снижение выраженности побочных эффектов. Показано, что перспективным путем повышения эффективности 7-дневных схем терапии первой линии с кларитромицином является применение современных эффективных ИПП (например, эзомепразола или рабепразола). Рассмотрена схема модифицированной последовательной терапии с заменой кларитромицина на тетрациклин или левофлоксацин, показавшая высокую эффективность. Проанализирован вариант стандартной тройной терапии, модифицированный в квадротерапию дополнением метронидазола или тинидазола. Показано, что схема последовательной терапии неэффективна для эрадикации полирезистентных штаммов. В идеале лечение бактериальных инфекций должно базироваться на проведении эндоскопического забора биоптатов слизистой желудка с последующим микробиологическим определением чувствительности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам *in vitro*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*, ингибитор протонной помпы, кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол, пробиотики.

Адрес для переписки:

Валеева Юлия Владимировна
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18,
Казанский (Приволжский) федеральный университет.
Тел.: 8 937 611-11-55.
E-mail: val_julia@mail.ru

Contacts:

Yulia V. Valeeva
420008, Russian Federation, Kazan, Kremlevskaya str., 18,
Kazan (Volga Region) Federal University.
Phone: +7 937 611-11-55.
E-mail: val_julia@mail.ru

Для цитирования:

Поздеева А.О., Поздеев О.К., Гуляев П.Е., Валеева Ю.В.,
Савинова А.Н. Современное развитие схем эрадикации *Helicobacter*
pylori // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1037–1049.
doi: 10.15789/2220-7619-CDO-1679

Citation:

Pozdeeva A.O., Pozdeev O.K., Gulyaev P.E., Valeeva Yu.V., Savinova A.N.
Current development of *Helicobacter pylori* eradication protocols // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 6,
pp. 1037–1049. doi: 10.15789/2220-7619-CDO-1679

CURRENT DEVELOPMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION PROTOCOLS

Pozdeeva A.O.^a, Pozdeev O.K.^a, Gulyaev P.E.^b, Valeeva Yu.V.^c, Savinova A.N.^b

^a Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

^b Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

^c Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Abstract. *H. pylori* is one of the most common commensal microorganisms in the human body, colonizing up to 60% of the inhabitants of all continents. Some strains of *H. pylori* have acquired virulent properties and their presence can significantly complicate the course of atrophic gastritis of type B, gastric ulcer and duodenal ulcer, as well as malignant diseases of the stomach. In such situations, eradication therapy seems to be pathogenetically justified. International recommendations for standard first-line triple eradication therapy, including a proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin and clarithromycin in a course of 7–10 days, were proposed in 1996. Until the beginning of the XXI century, it was actively and with high efficiency (up to 90%) used everywhere, but later reports began to appear about a catastrophic decrease in results (up to 60%). Then it turned out that the effectiveness of the three-component (triple) therapy directly correlates with the resistance to clarithromycin, which has increased significantly in recent decades, and so necessitated the creation of new *H. pylori* elimination schemes. The results of various schemes for *H. pylori* eradication were analyzed, including variants of modified triple therapy associated with the inclusion of new drugs or an increase in the duration of eradication. In particular, it was proposed to replace amoxicillin with metronidazole. However, further studies have shown that the combination of clarithromycin with amoxicillin seems to be preferable, which is due to the high level of *H. pylori* resistance to metronidazole in many countries. Attempts to use probiotics in parallel, in particular cultures of various *Lactobacillus* species, were analyzed, which increases the level of eradication during standard triple therapy from 61.5 to 81.6%, and also significantly reduces the severity of side effects. It has been shown that a promising way to increase the effectiveness of 7-day first-line therapy schemes with clarithromycin is the use of modern effective PPIs (for example, esomeprazole or rabeprazole). The scheme of modified sequential therapy with the replacement of clarithromycin with tetracycline or levofloxacin, which has shown high efficiency, is considered. A variant of standard triple therapy modified into quadrotherapy with the addition of metronidazole or tinidazole was analyzed. It has been shown that the sequential therapy scheme is ineffective for eradication of multidrug-resistant strains. Ideally, the treatment of bacterial infections should be based on endoscopic sampling of gastric mucosa biopsies, followed by microbiological determination of the sensitivity of the isolated isolates to antibacterial drugs *in vitro*.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* eradication therapy, proton pump inhibitor, clarithromycin, levofloxacin, metronidazole, probiotics.

Введение

Helicobacter pylori — один из наиболее распространенных микроорганизмов-комменсалов человека, колонизирующий до 60% жителей всех континентов. В ходе эволюции взаимоотношений с организмом-хозяином и, очевидно, под воздействием пресса антибиотических субстанций некоторые штаммы *H. pylori* приобрели вирулентные свойства, и их присутствие может существенно осложнять течение атрофического гастрита типа В, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также способствовать развитию злокачественных заболеваний желудка. При этом приблизительно 70% лиц, колонизированных *H. pylori*, на протяжении всей жизни являются бессимптомными бактерионосителями, а указанные заболевания регистрируют только у 12–15% инфицированных. Это обстоятельство стало основанием для многочисленных дискуссий, что дало повод определить *H. pylori* как «изменчивый» патоген, способный в зависимости от обстоятельств вести себя либо как симбионт, либо как патогенный микроорганизм [56]. В многочисленных исследованиях показано, что степень риска развития заболе-

ваний зависит от характера взаимоотношений между *H. pylori* и организмом-хозяином, обусловленных как штамм-специфичным набором факторов патогенности микроорганизма, так и комплексом эффекторов, индуцированных у носителя. В подобных ситуациях проведение эрадикационной терапии представляется патогенетически оправданным. Однако двадцать лет применения стандартной тройной терапии привели к значительному снижению ее эффективности, что вызвало необходимость создания новых схем элиминации хеликобактеров.

Стандартная тройная терапия

Международные рекомендации по проведению тройной эрадикационной терапии первой линии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин курсом в 7–10 дней, были предложены в 1996 г. Схема дала положительный результат у 80% пациентов, что было определено как нижняя граница ее эффективности [16]. До начала XXI в. ее активно и с высокой эффективностью (до 90%) применяли повсеместно, однако позднее стали появляться сообщения о ката-

строфическом снижении результатов подобной схемы лечения (до 60%). Затем выяснилось, что эффективность трехкомпонентной (тройной) терапии прямо коррелирует с резистентностью к кларитромицину, существенно возросшей в последние десятилетия [36, 55, 58, 59, 75, 87].

Тем не менее тройная терапия первой линии остается популярной во многих странах и с успехом применяется как стартовая в эрадикации *H. pylori*. Результаты 20 исследований с привлечением более 10 000 пациентов показывают, что при наличии чувствительности к препарату эффективность эрадикации составляет почти 88%, тогда как развитие резистентности к кларитромицину понижает ее до 18,3% [58]. В настоящее время стандартная тройная терапия остается вполне эффективной (более 90%) в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину не превышает 10% [17]. Однако широкое применение кларитромицина по различным медицинским показаниям привело к тому, что в европейских странах резистентность варьирует от 0,9% в Голландии до 51% в Испании. В целом за 10 лет (1998–2008 гг.) уровень устойчивости в Европе повысился с 9 до 17,5% [17, 34], а к 2013 г. в ряде стран превысил критические 20% [60]. Аналогичная ситуация сложилась в Азии [7, 38, 47, 73, 93]. В различных странах Южной Америки устойчивость к кларитромицину штаммов *H. pylori* варьирует между 13,6 и 19,5% [37]. К концу XX в. в РФ количество резистентных штаммов *H. pylori* увеличилось более чем в 2 раза и составило 17% [1, 2]. В последние годы отмечается неуклонный рост числа резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*. В различных регионах страны эти величины существенно варьируют, но максимальные показатели зарегистрированы в центральных мегаполисах России. При этом, по мнению многих авторов, критический уровень — 20% резистентности к кларитромицину — еще не достигнут [4, 6, 80]. Падение эффективности стандартной тройной терапии окончательно подтверждено решением IV Маастрихтского консенсуса. Установлен порог чувствительности к кларитромицину — в регионах, где она превышает или равна 20%, проведение стандартной тройной терапии, скорее всего, будет безуспешным [53]. Более широкий мониторинг резистентности *H. pylori* в РФ ограничивает сложность и стоимость методов, а неоднородность уровней резистентности в различных областях не позволяет с полной уверенностью экстраполировать данные единичных исследований на все регионы. Поэтому, несмотря на сохраняющуюся возможность применения стандартной трехкомпонентной терапии с кларитромицином, в каждом регионе необходимо оценивать эффективность альтер-

нативных схем, независимых от резистентности *H. pylori* к макролидам.

В частности, было предложено заменить амоксициллин на метронидазол. Выбор последнего был обусловлен тем, что сочетание метронидазола и кларитромицина уже изначально обладало довольно высокой эрадикационной активностью. Дополнительное включение в данную схему лечения ИПП повышало ее эффективность на 20%. Это дало основание II Маастрихтскому консенсусу ввести данную схему в терапию первой линии при лечении *H. pylori*-инфекции [55]. Однако дальнейшие исследования показали, что сочетание кларитромицина с амоксициллином представляется более предпочтительным по сравнению с комбинацией кларитромицина с метронидазолом. В первую очередь это обусловлено высоким уровнем резистентности *H. pylori* к метронидазолу во многих странах [17, 34, 60]. Аналогичная ситуация имеет место и в РФ. По результатам исследования, проведенного российской группой по изучению *H. pylori*, после неудачного применения терапии первой линии у 80% пациентов были выделены штаммы, устойчивые к метронидазолу, при этом уровни резистентности к метронидазолу в РФ могут радикально варьировать в различных регионах [1, 2]. Кроме того, рост резистентности к метронидазолу неизбежно приводит к развитию вторичной чувствительности к кларитромицину [9].

Для повышения результатов проводимого лечения в качестве альтернативы тройной терапии предложены различные ее варианты, получившие название модифицированной тройной терапии. Наиболее часто модификации в них связаны с включением новых препаратов либо с увеличением продолжительности эрадикации [23, 37, 65].

Наиболее известным вариантом модифицированной тройной терапии являются схемы с включением фторхинолонов. К настоящему времени получены многочисленные сведения об эффективности тройной терапии с замещением кларитромицина на левофлоксацин в качестве терапии первой линии. Эффективность эрадикации варьировала в пределах 72–96%. Высказано предположение, что подобная схема вполне приемлема в регионах, где уровни резистентности к кларитромицину превышают 15–20%, а устойчивость к фторхинолонам составляет менее 10% [8, 31, 89].

Отдельным направлением модификаций стандартной тройной терапии являются попытки увеличить ее эффективность за счет параллельного применения пробиотиков. Эта проблема активно обсуждается педиатрами, так как именно у детей чаще всего наблюдают появление побочных эффектов эрадикационной терапии, выраженность которых существенно

снижается на фоне применения бактериальных препаратов. Наиболее часто в подобных исследованиях используют культуры различных видов *Lactobacillus*, длительно выживающих в условиях кислого pH желудка. В частности, дополнение стандартной тройной терапии *Lactobacillus casei* DN-114001 повышало эффективность эрадикации *H. pylori* у детей до 84,6% при 61,3% в группе, получавшей стандартное лечение [78]. В другом исследовании показано, что прием лактобактерий увеличивает уровень эрадикации при проведении стандартной тройной терапии с 61,5 до 81,6%, а также снижает выраженность побочных эффектов [20]. В то же время Goldman С. и соавт. (2006) при изучении адьювантного действия коммерческих йогуртов, содержащих *Bifidobacterium animalis* и *Lactobacillus casei*, не выявили существенного их влияния на эффективность тройной терапии [33]. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном исследовании двойным слепым методом, проведенном в Польше [79] и Румынии, где в качестве пробиотика использовали *Saccharomyces boulardii* [41]. Наконец, в исследовании Tolone S. и соавт. (2012) пациенты опытной группы параллельно с проведением стандартной тройной терапии получали коммерческий препарат, содержащий *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. casei* subsp. *rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. acidophilus*, *L. sporogenes*, *B. infantis* и *B. longum*. По результатам исследования достоверных различий в эффективности проводимой эрадикационной терапии между обеими группами не было установлено [80]. Тем не менее множество исследований свидетельствуют о том, что дополнение стандартной терапии пробиотиками все же оказывает благоприятное влияние на ее эффективность [4, 5, 6, 49, 61, 94, 95]. Весьма существенным условием является и то, что дополнение эрадикационной терапии пробиотиками достоверно снижает побочные проявления проводимого лечения. Механизмы действия пробиотиков остаются малоизученными, но результаты дополнения ими стандартной тройной терапии открывают новые перспективы для использования данной схемы эрадикации и в дальнейшем, что, впрочем, требует проведения дополнительных исследований.

Приведенные сведения позволяют заключить, что стандартная тройная терапия первой линии, несмотря на снижение эффективности, обусловленной ростом резистентности к кларитромицину и метронидазолу, остается терапией выбора для первичной эрадикации *H. pylori*. Перспективным путем повышения эффективности 7-дневных схем терапии первой линии с кларитромицином является применение современных эффективных ИПП (например, эзомепразола или рабепразола) в больших дозах

(по 40 мг дважды в день), обеспечивающих увеличение эффективности на 8–12% по сравнению с ИПП первых поколений [53].

Увеличение длительности стандартной тройной терапии до 10–14 дней, согласно результатам метаанализа контролируемых исследований, менее оправданно, так как обеспечивает увеличение эффективности лечения лишь на 3–5% [26, 53]. Результаты исследований, проведенных в регионах со сравнительно высокой резистентностью к кларитромицину, достаточно противоречивы. Ряд авторов указывают, что пролонгирование тройной терапии может дать хорошие результаты [10, 22, 25, 43], тогда как исследования, проведенные в Южной Корее и Турции, не выявили серьезных преимуществ данной стратегии [13, 84]. В 2013 г. появилось сообщение о 100% эрадикации *H. pylori* после проведения 14-дневной терапии большими дозами ИПП и кларитромицина пролонгированного действия (Клацида) [72]. Но эти исследования были проведены на пациентах, инфицированных штаммами, не проявляющими резистентность к кларитромицину. Насколько эффективной будет данная схема в условиях высокой устойчивости к антибиотикам, остается неизвестным. Можно полагать, что ее результаты не будут столь впечатляющими, так как другие макролиды пролонгированного действия (азитромицин) способствуют росту резистентности [60]. Азитромицин, очевидно, как и прочие макролиды пролонгированного действия, в высоких концентрациях длительно сохраняется в слизистой и желудочном соке на протяжении нескольких недель после приема. Постепенно содержание антибиотика снижается до субингибирующих концентраций, что может создавать предпосылки для селекции устойчивых штаммов *H. pylori*.

Идея применения фторхинолонов в модифицированной тройной терапии первой линии представляется рискованной, так как это рано или поздно неизбежно приведет к росту устойчивости *H. pylori* к указанной группе препаратов.

Стандартная последовательная (ступенчатая) терапия

Стандартная последовательная (ступенчатая) терапия представляет собой схему квадротерапии (одновременное применение четырех препаратов) без препаратов висмута. Она является актуальной для стран, где применение препаратов висмута запрещено. Схема разработана в Италии в 2000 г. в качестве альтернативы тройной терапии для преодоления резистентности к кларитромицину и повышения эффективности эрадикации. Данная схема включает применение ИПП и амоксициллина в первые 5 дней и ИПП, кларитромицина и метронидазола (ти-

нидазола) в последующие 5 дней в дозах, используемых в терапии первой линии [20, 76]. В статьях, посвященных анализу достоинств ступенчатой терапии, показано, что превосходство над стандартной тройной терапией обусловлено более эффективной элиминацией кларитромицин-устойчивых штаммов. Предпосылкой для ее создания стали исследования, показавшие, что эффективность терапии второй линии повышается, если в качестве схемы первой линии назначали 14-дневную двойную терапию с ИПП и амоксициллином, а в качестве второй — стандартную 7-дневную тройную терапию с кларитромицином [76]. Исследования, проведенные позднее, также подтвердили превосходство подобной схемы над тройной терапией [42, 81, 86, 96]. В 2007 г. проведено рандомизированное контролируемое сравнительное исследование, показавшее несомненное преимущество 10-дневной последовательной схемы эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов перед 10-дневной стандартной тройной терапией (91 и 78% соответственно) [86]. Анализ данных ряда исследований, проведенных в Италии, показал высокую результативность последовательной терапии, превышающую 90%, в том числе среди групп риска по возможному отсутствию эффекта стандартной тройной терапии, обусловленного устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу, функциональной диспепсией, курением, отсутствием гена *CagA* у выделенных штаммов *H. pylori* [96]. Анализ 46 рандомизированных клинических испытаний с привлечением 5666 пациентов, ранее не получавших эрадикационную терапию, показал эффективность стандартной последовательной терапии инфицирования *H. pylori*, равную 84,3%. Более того, ее проведение элиминирует 72,8% штаммов бактерий, резистентных к кларитромицину [27]. В рандомизированном исследовании эффективность стандартной последовательной терапии и стандартной тройной терапии в отношении кларитромицин-резистентных штаммов составила 89 и 29% соответственно [86]. Механизмы эффективности последовательной терапии в эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* требуют дальнейшего изучения. Предположительно, первичный прием амоксициллина повреждает клеточную стенку, что препятствует организации каналов для эффлюкса кларитромицина, обеспечивающих быстрое выведение его из бактериальной клетки. Схема последовательной терапии была признана одним из наиболее перспективных режимов эрадикации *H. pylori* Американской коллегией руководств по гастроэнтерологии (2007) [12], а также III Маастрихтским консенсусом [54] и II Азиатско-Тихоокеанским консенсусом (2009) [24].

Однако в последние годы появились сведения, ставящие под сомнение преимущества последовательной терапии. В частности, выявлены недостатки предшествующих метаанализов, отсутствие исследований, проведенных за пределами Италии, низкое их качество и недостаток информации относительно элиминации резистентных штаммов *H. pylori* [32, 70]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Латинской Америке, показано, что 14-дневная тройная терапия была более эффективна, чем 10-дневная последовательная схема лечения [37]. По данным Choi W.H. и соавт. (2008), сравнение двух схем эрадикации, проведенное в Южной Корее, показало их эффективность, равную 86 и 77% соответственно, что не достигало границ статистической достоверности [14]. В аналогичном исследовании, проведенном в Тайване, сравнивали эффективность 14-дневной тройной терапии, включающей применение ингибитора протонной помпы в больших дозах, с 10- и 14-дневными курсами последовательной терапии. Наименее оптимальным оказалось назначение 10-дневной последовательной терапии. При наличии 9% резистентности к кларитромицину ее эффективность не превышала 90% [50]. Указанное ставит под сомнение возможность применения последовательной терапии в регионах, где высоки уровни устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

Исследования, проведенные в 2008–2012 гг. в Азии, Европе и Латинской Америке, подтвердили преимущества последовательной терапии перед стандартной тройной схемой, но эффективность эрадикации снизилась на 15% (79–81%) в сравнении с результатами, ранее полученными в Италии. Похожие результаты были получены в 2012–2013 г. в исследованиях, проведенных в группах взрослых и детей [39, 44, 98]. Метаанализ, проведенный авторами и разработчиками схемы последовательной терапии, показал ее преимущества перед 7-дневной тройной схемой, но эти преимущества не были статистически достоверными при сравнении с 10-дневной тройной схемой. Более того, последовательная терапия не имела никаких преимуществ перед 14-дневной тройной схемой (2013). По сей день нет оснований рассматривать схему последовательной терапии как оптимальную в преодолении антибиотикорезистентности, и неудачи при ее применении вполне прогнозируемы в эрадикации полирезистентных штаммов, если их уровень превысит 5% [35]. В РФ имеется небольшой опыт применения последовательной терапии (Санкт-Петербург) с эффективностью эрадикации, равной 96%, что требует проведения широкомасштабных исследований для уточнения ее региональной эффективности [3].

Проведенный анализ позволяет заключить, что ступенчатая терапия не имеет особых преимуществ перед пролонгированными курсами, проводимыми по тройным схемам. В то же время результаты многочисленных сравнительных исследований показали ее несомненное превосходство перед укороченными (7-дневными) курсами тройной терапии. Можно полагать, что в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов она также не будет иметь особых преимуществ. Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие исследований с включением в схемы лечения метронидазола. Анализ эффективности ступенчатой терапии показывает, что она практически равна таковой у 14-дневной тройной терапии и аналогичной схемы с включением препаратов висмута.

Модифицированная последовательная терапия

В последние годы появились исследования по успешной замене кларитромицина другими антибактериальными препаратами в схемах последовательной терапии. Проведенный сравнительный анализ шести исследований показал эффективность последовательной терапии с включением тетрациклина. Уровни эрадикации варьировали в пределах 50,0–87,9% [97]. При этом замещение тройной терапии на квадротерапию во второй фазе 5-дневного цикла не оказывало существенного влияния на ее эффективность, и уровень эрадикации составлял в среднем 78,5% [11]. В трех исследованиях, проведенных в Турции, показан больший эффект 14-дневной тетрациклин-содержащей последовательной схемы по сравнению с 14-ти дневной тройной терапией (соответственно, 77,2 и 63,6%) [66, 85, 91].

Анализ объединенных данных 9 исследований показал высокую эффективность последовательной терапии с заменой кларитромицина на левофлоксацин. Уровень эрадикации варьировался в пределах 65,4–96,8%. [97]. В исследовании, проведенном в южных регионах Италии, где устойчивость к кларитромицину превышала 15%, а резистентность к левофлоксацину была низкой (< 6%), показано, что эффективность левофлоксацин-содержащей последовательной терапии значительно превышала таковую у последовательного метода эрадикации с включением кларитромицина. Уровень эрадикации превышал 90% [77]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, проведенных в Италии [21], Испании [63] и Турции [69]. Увеличение продолжительности левофлоксацин-содержащей последовательной терапии с 10 до 14 дней не повышало ее эффективность, но она была гораздо более результа-

тивной, чем 14-дневная стандартная тройная терапия (соответственно, 86,6 и 45,3%) [71].

В Индии проведено сравнительное изучение эффективности схемы последовательной терапии, исключаяющей тинидазол, в которой применяли амоксициллин, кларитромицин и ИПП во второй 5-дневной фазе. Ее эффективность не отличалась от эффективности 10-дневной стандартной тройной терапии и составила 73,0 и 72,2% соответственно [88].

В исследовании, проведенном в Иране, отмечена эффективность 10-дневной модифицированной последовательной квадротерапии, включавшей ИПП, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат, метронидазол или кларитромицин в первой 5-дневной фазе и назначение ИПП, амоксициллина, висмута и фуразолидона в последующие 5 дней. Эффективность эрадикации составила 78,5% при применении схемы, включающей метронидазол, и 82% при замене метронидазола на клиндамицин. Обе схемы не имели никаких преимуществ перед с стандартной тройной 10-дневной терапией (81,1%) [74].

Сопутствующая терапия

Схемы сопутствующей терапии разработаны в 1998 г. для повышения эффективности эрадикационной терапии на фоне роста резистентности к кларитромицину [67, 83]. Они представляют собой стандартную тройную терапию, модифицированную в квадротерапию дополнением схемы метронидазолом или тинидазолом (по 500 мг 2 раза в день). Стандартная схема включает ИПП, кларитромицин, амоксициллин и метронидазол, применяемые на всем протяжении лечения. Несмотря на краткий курс применения (5–7 дней), данная терапия обеспечивает высокий уровень эрадикации (90%). После пребывания в некотором «забвении» она была «реставрирована» в 2010 г. как альтернатива стандартной тройной и последовательной схемам [17]. Затем было проведено более десятка исследований по оценке ее эффективности в Латинской Америке [37], Азии [43, 48, 49, 51, 85, 93, 96] и Европе [3, 18, 29, 30, 57, 62, 64]. В зависимости от длительности проводимого лечения эффективность сопутствующих схем варьировала в пределах 85–94%. Тем не менее отмечалась и более низкая эффективность сопутствующей терапии после проведения 5-дневных курсов эрадикации в Латинской Америке (73,5%) [37] и Южной Корее (80,7%) [45], а также в двух исследованиях в Турции и Южной Корее, где эрадикацию проводили в течение двух недель (75 и 80,8% соответственно) [45, 82]. По мнению Graham D.Y. и соавт. (2014), на эффективность 14-дневной сопутствующей терапии не повлияет наличие

кларитромицин- и метронидазол-резистентных штаммов *H. pylori*, однако исследователи высказали предположение, что она будет снижаться, если среди циркулирующих штаммов число проявляющих двойную устойчивость в отношении кларитромицина и метронидазола превысит 15%. Поэтому они не рекомендовали применять данную схему эрадикации в регионах, где устойчивость к метронидазолу превышает 60% (Китай, Индия, Иран, Центральная и Южная Америка), а также у лиц, инфицированных штаммами, проявляющими двойную резистентность к кларитромицину и метронидазолу [35]. Подобные штаммы были выявлены в Латинской Америке [37], Южной Корее [45, 48] и Турции [82]. Однако применение 14-дневной сопутствующей терапии будет оправданно в Южной Европе и некоторых азиатских странах, где устойчивость к кларитромицину варьирует в пределах 9–40%, но резистентность к метронидазолу остается на среднем уровне (менее 30–40%). Схемы сопутствующей терапии особенно актуальны для стран, где запрещено применение препаратов висмута. Эффективность применения 10-дневной схемы аналогична эффективности 10-дневной последовательной терапии (93,1 и 93,0% соответственно) [90], однако ее применение более удобно, чем проведение последовательной терапии, требующей замены препаратов во второй фазе лечения. Другим ее достоинством является включение метронидазола в стандартную схему, что делает возможным ее применение в регионах, где последовательная терапия не была эффективной.

При сравнении эффективности применения сопутствующей квадротерапии и стандартной тройной терапии на первом этапе лечения было установлено, что курс 5-дневной терапии обуславливал эрадикацию *H. pylori* у 90% пациентов, а эффективность обеих схем составила, соответственно, 91,4 и 86,1%, но эта разница не была статистически достоверной [45]. Georgopoulos S. и соавт. изучили эффективность 10-дневной квадротерапии в Греции, где уровни резистентности к кларитромицину и метронидазолу составляют в среднем 25 и 40%. Показано, что она составила 90,2%, тогда как результаты проведения стандартной тройной терапии соответствовали 73,8% [28, 29].

Эффективность последовательной терапии у пациентов, инфицированных полирезистентными штаммами *H. pylori* (проявляющими устойчивость к не менее чем двум антибактериальным препаратам), составила 33,3%, при отсутствии полирезистентности — 95,1%. В аналогичных условиях результативность сопутствующей терапии составила 75 и 92,4% соответственно [45]. Однако эти исследования проводили в регионах с низкой резистентностью

к кларитромицину, где стандартная тройная терапия продолжает оставаться эффективной. В Испании, где устойчивость к кларитромицину весьма высока, проведение 10-дневной сопутствующей терапии обуславливало 100% эрадикацию кларитромицин-резистентных и 75% полирезистентных штаммов *H. pylori*. При этом эффективность последовательной терапии в отношении аналогичных изолятов составила 75 и 60% соответственно [62]. В Италии изучена сравнительная эффективность пятидневной сопутствующей квадротерапии с левофлоксацином и 10-дневной последовательной терапии с левофлоксацином у пациентов, ранее не подвергавшихся эрадикации *H. pylori*. Установлено, что применение обеих схем привело к одинаковым результатам (92,2 и 93,3% соответственно), но проведение 5-дневной квадротерапии сопряжено с меньшими финансовыми затратами [21].

Схема сопутствующей квадротерапии с висмутом (омепразол, висмута субцитрат, метронидазол и тетрациклин) включена в «Рекомендации II Азиатско-Тихоокеанского консенсуса» [24] и доклад IV Маастрихтского консенсуса [53] в качестве альтернативы стандартной тройной схеме в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину, а также в качестве терапии первой линии с высокой устойчивостью к антибиотикам. Эта схема особенно эффективна в регионах, где устойчивость к ее компонентам находится на низком уровне, исключая метронидазол, но резистентность к нему может быть преодолена увеличением дозировок и длительности лечения [23]. В исследовании, проведенном в Турции, а также международном многоцентровом исследовании показано, что увеличение продолжительности лечения до 10 дней обуславливает эффективность более 90% [68, 85].

Недавно разработана схема квадротерапии с висмутом «3 в 1» с использованием капсул, содержащих висмута субцитрат, метронидазол и тетрациклин, что существенно облегчает прием лекарств пациентами. Доказанная эффективность подобной комбинации варьирует в пределах 80–94% [52].

В то же время метаанализ сравнения эффективности 10-дневной висмут-содержащей квадротерапии и стандартной терапии в качестве первой линии эрадикации, проведенный в 2010 г., выявил их достаточно низкую результативность (78,3 и 77% соответственно) [51]. Позже результаты международного многоцентрового исследования по сравнению эффективности аналогичной схемы и 7-дневной стандартной тройной терапии показали, что она обеспечивает 94% эрадикацию, тогда как тройная терапия — лишь 70% [52]. Поэтому оп-

тимальные режимы висмут-содержащей квадротерапии остаются до конца не выясненными, и в клинической практике наиболее часто применяют 10–14-дневные курсы [12].

Гибридная терапия

В 2011 г. появилось сообщение о применении нового метода эрадикации *H. pylori*, получившего название гибридной терапии. Он представляет собой комбинацию последовательной и сопутствующей схем. Лечение начинают с применения комбинации ИПП и амоксициллина в течение 7 дней с последующей заменой на сопутствующую квадротерапию (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол) аналогичной продолжительности. Новая схема увеличивала длительность приема амоксициллина до 14 дней, а также дополнительно включала прием трех антибактериальных препаратов во второй фазе лечения в течение 7 дней.

Исследования, проведенные с участием 117 пациентов, показали высокую эффективность данного метода, близкую к 100%. Важным достоинством этой комбинации является возможность достижения эрадикации штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину и метронидазолу, а продление курса приема амоксициллина эффективно элиминирует бактерии, проявляющие полирезистентность к обоим препаратам [37]. Позднее Molina-Infante J. и соавт. (2013) провели рандомизированное исследование по сравнению эффективности гибридной и сопутствующей схем у 343 пациентов. Исследуемые группы были сформированы в Италии и Испании из жителей регионов с высоким уровнем устойчивости к кларитромицину и метронидазолу, ранее не получавших эрадикационной терапии. Пациенты первой группы получали омепразол и амоксициллин (курсом в 14 дней) с включением кларитромицина и метронидазола в течение последних 7 дней лечения. Во второй группе проводили одновременный прием все четырех препаратов в течение двух недель. Эффективность обеих схем составила 92 и 96,1%, что указывает на перспективность применения гибридной квадротерапии без висмута и сопутствующей терапии в регионах с высокими уровнями устойчивости к кларитромицину и метронидазолу [64].

Заключение

В идеале лечение бактериальных инфекций должно базироваться на первоначальном определении чувствительности культуры возбудителя к антибактериальным препаратам *in vitro*. Нередко подобный подход оказывается невоз-

можен в отношении *H. pylori*, поскольку выделение бактерий требует проведения фиброгастро-дуоденоскопии, а эта инвазивная процедура не показана пациентам с диспепсиями моложе 45 лет при отсутствии соответствующих симптомов. В других случаях, например при неудачах терапии первой линии, все же следует проводить эндоскопический забор биоптатов слизистой желудка с последующим микробиологическим определением чувствительности выделенных изолятов. При невозможности выделения культур *H. pylori* выбор эффективной схемы эрадикации можно проводить эмпирически, ориентируясь на региональные особенности устойчивости штаммов *H. pylori*. К сожалению, в РФ подобные исследования носят эпизодический характер и не дают цельной картины по регионам. Однако при неудачах эрадикации с применением схем второй линии от эмпирического назначения последующего лечения следует отказаться до получения результатов определения чувствительности *in vitro*.

Относительно проблемы устойчивости к кларитромицину и последующего эмпирического выбора схемы эрадикации надо помнить, что если в регионе устойчивость к нему находится в пределах 7–10%, то тройная терапия с включением кларитромицина будет менее эффективной. Если рост резистентности к кларитромицину достигает 15–20%, то схемы последовательной и сопутствующей эрадикации, включающие кларитромицин, также будут малоэффективными. Аналогичная ситуация весьма вероятна и при 40% устойчивости к метронидазолу, поскольку рост резистентности к обоим препаратам обычно взаимосвязан.

Альтернативой сопутствующей терапии является гибридная схема, эффективная у 90% пациентов, инфицированных штаммами *H. pylori*, проявляющими высокую резистентность к кларитромицину и метронидазолу. Перспективным представляется проведение квадротерапии, включающей висмут, с пролонгированием курса до 14 дней для преодоления устойчивости к метронидазолу.

Также следует иметь в виду, что пациент должен принимать много препаратов и его готовность следовать предписаниям врача играет важную роль в проведении лечения. В этом плане интерес представляет 5-дневная схема сопутствующей терапии с включением левофлоксацина [22], но ее следует с осторожностью использовать в качестве терапии первой линии в регионах с высокой частотой обнаружения штаммов *H. pylori*, резистентных к фторхинолонам. Кроме того, эта схема может быть неплохой альтернативой в качестве «терапии спасения», проводимой пациентам, инфицированным чувствительными к фторхинолонам штаммами [98].

Список литературы/References

1. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия. 2002. № 2. С. 61–63. [Kudryavtseva L.V., Isakov V.A., Ivanikov I.O. *H. pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Moscow, St. Petersburg and Abakan in 2001. *Pediatrya = Pediatrics*, 2002, no. 2, pp. 61–63. (In Russ.)]
2. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Минаев В.И. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам у городского населения в России в 1996–1998 гг. // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. Москва: Триада-Х, 1999. С. 191–196. [Kudryavtseva L.V., Isakov V.A., Ivanikov I.O., Shcherbakov P.L., Ivanikov I.O., Minaev V.I. Dynamics of resistance of *Helicobacter pylori* strains to antibiotics in the urban population in Russia in 1996–1998. In: *Helicobacter pylori*: a revolution in gastroenterology. Ed. by Ivashkin V.T., Megro F., Lapina T.L. Moscow: Triad-X, 1999, pp. 191–196. (In Russ.)]
3. Старостин Б.Д. Опыт использования двухэтапной антихеликобактерной терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 5 (S32). С. 38. [Starostin B.D. Experience of using two-stage antihelicobacter therapy // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2008, no. 5 (S32), p. 38. (In Russ.)]
4. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П., Волков М.Ю., Сказываева Е.В., Барышникова Н.В., Можелис Ю.В., Захарченко М.М. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности // Клиническое питание. 2005. № 1. С. 14–20. [Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Uspensky Yu.P., Volkov M. Yu., Skazyvaeva E.V., Baryshnikova N.V., Mogelis Yu.V., Zakharchenko M.M. Eradication therapy including probiotics: consensus of efficacy and safety. *Klinicheskoe pitaniye = Clinical Nutrition*, 2005, no. 1, pp. 14–20. (In Russ.)]
5. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Роль пробиотической терапии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей // Детские инфекции. 2007. № 4. С. 53–58. [Khavkin A.I., Blat S.F. The role of probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection in children. *Detskiiye Infektsii = Children Infections*, 2007, no. 4, pp. 53–58. (In Russ.)]
6. Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran. J. Pediatr.*, 2013, vol. 23, no. 1, pp. 79–84.
7. Baik S.J., Yi S.Y., Park H.S., Park B.H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in female Vietnamese immigrants to Korea. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 6, pp. 517–521. doi: 10.3748/wjg.v18.i6.517
8. Berning M., Krasz S., Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 2011, vol. 4, no. 2, pp. 103–114. doi: 10.1177/1756283X10384171
9. Buckley M.J., Xia H.X., Hyde D.M., Keane C.T., O'Morain C.A. Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance. *Dig. Dis. Sci.*, 1997, vol. 42, no. 10, pp. 2111–2115. doi: 10.1023/a:1018882804607
10. Calvet X., García N., López T., Gisbert J.P., Gene E., Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, vol. 14, no. 5, pp. 603–609. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00744.x
11. Cetinkaya Z.A., Sezikli M., Güzelbulut F., Coşgun S., Düzgün S., Kurdaş O.Ö. Comparison of the efficacy of the two tetracycline-containing sequential therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*: 5 days versus 14 days amoxicillin. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, no. 2, pp. 143–147.
12. Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 102, no. 8, pp. 1808–1825. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x
13. Choi H.S., Chun H.J., Park S.H., Keum B., Seo Y.S., Kim Y.S., Jeon Y.T., Um S.H., Lee H.S., Kim C.D., Ryu H.S. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-days triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 19, pp. 2377–2382. doi: 10.3748/wjg.v18.i19.2377
14. Choi W.H., Park D.I., Oh S.J., Baek Y.H., Hong C.H., Hong E.J., Song M.J., Park S.K., Park J.H., Kim H.D., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., Kim B.I. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 51, no. 5, pp. 280–284.
15. Chuah S.K., Tsay F.W., Hsu P.L., Wu D.C. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J. Gastroenterol.*, 2011, vol. 17, no. 35, pp. 3971–3975. doi: 10.3748/wjg.v17.i35.3971
16. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut*, 1997, vol. 41, no. 1, pp. 8–13.
17. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., Manes G., Vannella L., Panella C., Ierardi E., Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2010, vol. 19, no. 4, pp. 409–414.
18. De Francesco V., Hassan C., Ridola L., Giorgio F., Ierardi E., Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J. Med. Microbiol.*, 2014, vol. 63, pt. 5, pp. 748–752. doi: 10.1099/jmm.0.072322-0
19. De Francesco V., Zullo A., Hassan C., Faleo D., Enzo I., Panella C., Morini S. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig. Liver Dis.*, 2001, vol. 33, no. 8, pp. 676–679. doi: 10.1177/1756283X09343326
20. Du Y.Q., Su T., Fan J.G., Lu Y.X., Zheng P., Li X.H., Guo C.Y., Xu P., Gong Y.F., Li Z.S. Ajuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 3, pp. 6302–6307. doi: 10.3748/wjg.v18.i3.6302
21. Federico A., Nardone G., Gravina A.G., Iovene M.R., Miranda A., Compare D., Piloni P.A., Rocco A., Ricciardiello L., Marmo R., Loguercio C., Romano M. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 1, pp. 55–61. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.043
22. Filipec Kanizaj T., Katicic M., Skurla B., Ticak M., Plecko V., Kalenic S. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter*, 2009, vol. 14, no. 1, pp. 29–35. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00656.x

23. Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 26, no. 3, pp. 343–357. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x
24. Fock K.M., Katelaris P., Sugano K., Ang T.L., Hunt R., Talley N.J., Lam S.K., Xiao S.D., Tan H.J., Wu C.Y., Jung H.C., Hoang B.H., Kachintorn U., Goh K.L., Chiba T., Rani A.A.; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, vol. 24, no. 10, pp. 1587–1600. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x
25. Ford A., Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can. J. Gastroenterol.*, 2003, vol. 17, suppl. B, pp. 36B–40B. doi: 10.1155/2003/714124
26. Fuccio L., Minardi M.E., Zagari R.M., Grilli D., Magrini N., Dazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 147, no. 8, pp. 553–562.
27. Gatta L., Vakil N., Leandro G., Di Mario F., Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 104, no. 12, pp. 3069–3079. doi: 10.1038/ajg.2009.555
28. Georgopoulos S., Papastergiou V., Xirouchakis E., Laudi F., Lisgos P., Spiliadi C., Papantoniou N., Karatapanis S. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2013, vol. 47, no. 3, pp. 228–232. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826015b0
29. Georgopoulos S., Papastergiou V., Xirouchakis E., Laudi F., Papantoniou N., Lisgos P., Spiliadi C., Fragou P., Skorda L., Karatapanis S. Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing “concomitant” therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regimen in Greece. *Helicobacter*, 2012, vol. 17, no. 1, pp. 49–53. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00911.x
30. Georgopoulos S.D., Xirouchakis E., Martinez-Gonzalez B., Sgouras D.N., Spiliadi C., Mentis A.F., Laoudi F. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter*, 2013, vol. 18, no. 6, pp. 459–467. doi: 10.1111/hel.12062
31. Gisbert J.P., Bermejo F., Castro-Fernández M., Pérez-Aisa A., Fernández-Bermejo M., Tomas A., Barrio J., Bory F., Almela P., Sánchez-Pobre P., Cosme A., Ortiz V., Niño P., Khorrami S., Benito L.M., Carneros J.A., Lamas E., Modolell I., Franco A., Ortuño J., Rodrigo L., García-Durán F., O’Callaghan E., Ponce J., Valer M.P., Calvet X.; *H. pylori* Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 103, no. 1, pp. 71–76. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01500.x
32. Gisbert J.P., Calvet X., O’Connor A., Mégraud F., O’Morain C.A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2010, vol. 44, no. 5, pp. 313–325. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3
33. Goldman C.G., Barrado D.A., Balcarce N., Rua E.C., Oshiro M., Calcagno M.L., Janjetic M., Fuda J., Weill R., Salgueiro M.J., Valencia M.E., Zubillaga M.B., Boccio J.R. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition*, 2006, vol. 22, no. 10, pp. 984–988. doi: 10.1016/j.nut.2006.06.008
34. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 2010, vol. 59, no. 8, pp. 1143–1153. doi: 10.1136/gut.2009.192757
35. 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, vol. 12, no. 2, pp. 177–186. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
36. Graham D.Y., Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, vol. 5, no. 6, pp. 321–331. doi: 10.1038/ncpgasthep1138
37. Greenberg E.R., Anderson G.L., Morgan D.R., Torres J., Chey W.D., Bravo L.E., Dominguez R.L., Ferreccio C., Herrero R., Lazzano-Ponce E.C., Meza-Montenegro M.M., Peña R., Peña E.M., Salazar-Martínez E., Correa P., Martínez M.E., Valdivieso M., Goodman G.E., Crowley J.J., Baker L.H. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet*, 2011, vol. 378, no. 9790, pp. 507–514. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60825-8
38. Horiki N., Omata F., Uemura M., Suzuki S., Ishii N., Iizuka Y., Fukuda K., Fujita Y., Katsurahara M., Ito T., Cesar G.E., Imoto I., Takei Y. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter*, 2009, vol. 14, no. 5, pp. 86–90. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00714.x
39. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 36, no. 6, pp. 534–541. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05229.x
40. Huang Y.K., Wu M.C., Wang S.S., Kuo C.H., Lee Y.C., Chang L.L., Wang T.H., Chen Y.H., Wang W.M., Wu D.C., Kuo F.C. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J. Dig. Dis.*, 2012, vol. 13, no. 4, pp. 232–238. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00575.x
41. Hurduc V., Plesca D., Dragomir D., Sajin M., Vandenplas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr.*, 2009, vol. 98, no. 1, pp. 127–131. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00977.x
42. Jafri N.S., Hornung C.A., Howden C.W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 148, no. 13, pp. 923–931. doi: 10.7326/0003-4819-148-12-200806170-00226
43. Karatapanis S., Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Skorda L., Papantoniou N., Lisgos P., Kouvidou C., Fragkou P., Mentis A. 7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2011, vol. 74, no. 3, pp. 407–412.
44. Kate V., Kalayarsan R., Ananthakrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence. *Drugs*, 2013, vol. 73, no. 8, pp. 815–824. doi: 10.1007/s40265-013-0053-z
45. Kim S.Y., Lee S.W., Hyun J.J., Jung S.W., Koo J.S., Yim H.J., Park J.J., Chun H.J., Choi J.H. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple “concomitant” therapy and 7-day standard triple therapy. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2013, vol. 47, no. 1, pp. 21–24. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182548ad4

46. Kongchayanun C., Vilaichone R.K., Pornthisarn B., Amornsawadwattana S., Mahachai V. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant Helicobacter pylori eradication therapy in Thailand. *Helicobacter*, 2012, vol. 17, no. 4, pp. 282–285. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00953.x
47. Lee S.K., Lee S.W., Park J.Y., Kwon B.S., Kim S.Y., Hyun J.J., Kim J.H., Jung S.W., Koo J.S., Yim H.J., Choi J.H. Effectiveness and safety of repeated quadruple therapy in Helicobacter pylori infection after failure of second-line quadruple therapy: repeated quadruple therapy as a third-line therapy. *Helicobacter*, 2011, vol. 16, no. 5, pp. 410–414. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00870.x
48. Lim J.H., Lee D.H., Choi C., Lee S.T., Kim N., Jeong S.H., Kim J.W., Hwang J.H., Park Y.S., Lee S.H. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter*, 2013, vol. 18, no. 6, pp. 180–186. doi: 10.1111/hel.12034
49. Lionetti E., Miniello V.L., Castellaneta S.P., Magistà A.M., de Canio A., Maurogiovanni G., Ierardi E., Cavallo L., Francavilla R. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 24, no. 10, pp. 1461–1468. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x
50. Liou J.M., Chen C.C., Chen M.J., Chen C.C., Chang C.Y., Fang Y.J., Lee J.Y., Hsu S.J., Luo J.C., Chang W.H., Hsu Y.C., Tseng C.H., Tseng P.H., Wang H.P., Yang U.C., Shun C.T., Lin J.T., Lee Y.C., Wu M.S.; Taiwan Helicobacter Consortium. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*, 2013, vol. 381, no. 9862, pp. 205–213. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61579-7
51. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S., Moayyedi P., Vakil N., Chey W.D. 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, vol. 105, no. 1, pp. 65–73. doi: 10.1038/ajg.2009.508
52. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C., Celiński K., Giguère M., Rivière M., Mégraud F.; Pylora Study Group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2011, vol. 377, no. 9769, pp. 905–913. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2
53. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 5, pp. 646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
54. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, vol. 56, no. 6, pp. 772–781. doi: 10.1136/gut.2006.101634
55. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C., Hungin A.P., Jones R., Axon A., Graham D.Y., Tytgat G.; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, vol. 16, no. 2, pp. 167–180. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x
56. McGuigan J.E. Helicobacter pylori: the versatile pathogen. *Dig. Dis.*, 1996, vol. 14, no. 5, pp. 289–303. doi: 10.1159/000171560
57. McNicholl A.G., Marin A.C., Molina-Infante J., Castro M., Barrio J., Ducons J., Calvet X., de la Coba C., Montoro M., Bory F., Perez-Aisa A., Forné M., Gisbert J.P.; Participant Centres. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. *Gut*, 2014, vol. 63, no. 2, pp. 244–249. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304820
58. Mégraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 9, pp. 1374–1384. doi: 10.1136/gut.2003.022111
59. Mégraud F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance. *Gut*, 2007, vol. 56, no. 11: 1502. doi: 10.1136/gut.2007.132514
60. Mégraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M., Andersen L.P., Goossens H., Glupczynski Y. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 34–42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254
61. Mirzaee V., Rezaehosseini O. Randomized control trial: comparison of triple therapy plus probiotic yogurt vs. standard triple therapy on Helicobacter pylori eradication. *Iran Red. Crescent Med. J.*, 2012, vol. 14, no. 10, pp. 657–666.
62. Molina-Infante J., Pazos-Pacheco C., Vinagre-Rodriguez G., Perez-Gallardo B., Dueñas-Sadornil C., Hernandez-Alonso M., Gonzalez-Garcia G., Mateos-Rodriguez J.M., Fernandez-Bermejo M., Gisbert J.P. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible Helicobacter pylori and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter*, 2012, vol. 17, no. 4, pp. 269–276. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00947.x
63. Molina-Infante J., Perez-Gallardo B., Fernandez-Bermejo M., Hernandez-Alonso M., Vinagre G., Dueñas C., Mateos-Rodriguez J.M., Gonzalez-Garcia G., Abadia E.G., Gisbert J.P. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010, vol. 31, no. 10, pp. 1077–1084. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04274.x
64. Molina-Infante J., Romano M., Fernandez-Bermejo M., Federico A., Gravina A.G., Pozzati L., Garcia-Abadia E., Vinagre-Rodriguez G., Martinez-Alcala C., Hernandez-Alonso M., Miranda A., Iovene M.R., Pazos-Pacheco C., Gisbert J.P. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*, 2013, vol. 145, no. 1, pp. 121–128. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.050
65. Müller P., Simon B. Helicobacter pylori eradication: modified triple therapy with lansoprazole. *Fortschr. Med.*, 1996, vol. 114, no. 35/36, pp. 497–499.
66. Nadir I., Yonem O., Ozin Y., Kilic Z.M., Sezgin O. Comparison of two different treatment protocols in Helicobacter pylori eradication. *South. Med. J.*, 2011, vol. 104, no. 2, pp. 102–105. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318200c209
67. Okada M., Oki K., Shirohara T., Seo M., Okabe N., Maeda K., Nishimura H., Ohkuma K., Oda K. A new quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate. *J. Gastroenterol.*, 1998, vol. 33, no. 5, pp. 640–645. doi: 10.1007/s005350050150

68. O'Morain C., Borody T., Farley A., De Boer W.A., Dallaire C., Schuman R., Piotrowski J., Fallone C.A., Tytgat G., Mégraud F., Spénard J.; International multicentre study. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 17, no. 3, pp. 415–420. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01434.x
69. Ozdil K., Calhan T., Sahin A., Senates E., Kahraman R., Yüzbaşıoğlu B., Demirdag H., Sökmen M.H. Levofloxacin based sequential and triple therapy compared with standard plus probiotic combination for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology*, 2011, vol. 58, no. 109, pp. 1148–1152. doi: 10.5754/hge11075
70. Park H.G., Jung M.K., Jung J.T., Kwon J.G., Kim E.Y., Seo H.E., Lee J.H., Yang C.H., Kim E.S., Cho K.B., Park K.S., Lee S.H., Kim K.O., Jeon S.W. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naive patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 35, no. 1, pp. 56–65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04902.x
71. Polat Z., Kadayifci A., Kantarcioglu M., Ozcan A., Emer O., Uygun A. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Intern. Med.*, 2012, vol. 23, no. 2, pp. 165–168. doi: 10.1016/j.ejim.2011.02.011
72. Prasertpetmanee S., Mahachai V., Vilaichone R.K. Improved efficacy of proton pump inhibitor — amoxicillin — clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in low clarithromycin resistance areas or for tailored therapy. *Helicobacter*, 2013, vol. 18, no. 4, pp. 270–273. doi: 10.1111/hel.12041
73. Rajper S., Khan E., Ahmad Z., Alam S.M., Akbar A., Hasan R. Macrolide and fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates: an experience at a tertiary care centre in Pakistan. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2012, vol. 62, no. 11, pp. 1140–1144.
74. Riahizadeh S., Malekzadeh R., Agah S., Zendehehd N., Sotoudehmanesh R., Ebrahimi-Dariani N., Pourshams A., Vahedi H., Mikaeli J., Khatibian M., Massarrat S. Sequential metronidazole-furazolidone or clarithromycin-furazolidone compared to clarithromycin-based quadruple regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: a double-blind randomized controlled trial. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, no. 6, pp. 497–504. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00798.x
75. Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, vol. 8, no. 2, pp. 79–88. doi: 10.1038/nrgastro.2010.210
76. Rinaldi V., Zullo A., Pugliano F., Valente C., Diana F., Attili A.F. The management of failed dual or triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, vol. 11, no. 5, pp. 929–933. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.00228.x
77. Romano M., Cuomo A., Gravina A.G., Miranda A., Iovene M.R., Tiso A., Sica M., Rocco A., Salerno R., Marmo R., Federico A., Nardone G. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut*, 2010, vol. 59, no. 11, pp. 1465–1470. doi: 10.1136/gut.2010.215350
78. Šykora J., Valecková K., Amlerová J., Siala K., Dedek P., Watkins S., Varvarovská J., Stozický F., Pazdiora P., Schwarz J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005, vol. 39, no. 8, pp. 692–698. doi: 10.1097/01.mcg.0000173855.77191.44
79. Szajewska H., Albrecht P., Topczewska-Cabane A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of lactobacillus GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2009, vol. 48, no. 4, pp. 431–436. doi: 10.1097/mpg.0b013e318182e716
80. Tolone S., Pellino V., Vitaliti G., Lanzafame A., Tolone C. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication in pediatric patients by triple therapy plus lactoferrin and probiotics compared to triple therapy alone. *Ital. J. Pediatr.*, 2012, vol. 38, no. 1: 63. doi: 10.1186/1824-7288-38-63
81. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Xiao S.D. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2009, vol. 34, no. 1, pp. 41–53. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00969.x
82. Toros A.B., Ince A.T., Kesici B., Saglam M., Polat Z., Uygun A. A new modified concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter*, 2011, vol. 16, no. 3, pp. 225–228. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00823.x
83. Treiber G., Ammon S., Schneider E., Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*, 1998, vol. 3, no. 1, pp. 54–58. doi: 10.1046/j.1523-5378.1998.08019.x
84. Usta Y., Saltik-Temizel I.N., Demir H., Uslu N., Ozen H., Gurakan F., Yuce A. Comparison of short- and long-term treatment protocols and the results of second-line quadruple therapy in children with *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 43, no. 6, pp. 429–433. doi: 10.1007/s00535-008-2187-4
85. Uygun A., Kadayifci A., Yesilova Z., Safali M., Ilgan S., Karaeren N. Comparison of sequential and standard triple-drug regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin. Ther.*, 2008, vol. 30, no. 3, pp. 528–534. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.009
86. Vaira D., Zullo A., Vakil N., Gatta L., Ricci C., Perna F., Hassan C., Bernabucci V., Tampieri A., Morini S. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, no. 8, pp. 556–563. doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00006
87. Vakil N., Mégraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007, vol. 133, no. 3, pp. 985–1001. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.008
88. Valooran G.J., Kate V., Jagdish S., Basu D. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with perforated duodenal ulcer following simple closure. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2011, vol. 46, no. 9, pp. 1045–1050. doi: 10.3109/00365521.2011.584894
89. Wimer S.M., Schoonover L., Garrison M.W. Levofloxacin: a therapeutic review. *Clin. Ther.*, 1998, vol. 20, no. 6, pp. 1049–1070. doi: 10.1016/s0149-2918(98)80104-5
90. Wu D.C., Hsu P.I., Wu J.Y., Opekun A.R., Kuo C.H., Wu I.C., Wang S.S., Chen A., Hung W.C., Graham D.Y. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, vol. 8, no. 1, pp. 36–41. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.030

91. Yakut M., Çinar K., Seven G., Bahar K., Özden A. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 21, no. 3, pp. 206–211. doi: 10.4318/tjg.2010.0089
92. Yanai A., Sakamoto K., Akanuma M., Ogura K., Maeda S. Non-bismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a randomized study in Japan. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 1–6. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i1.1
93. Zendedel A., Moradimoghadam F., Almasi V., Zivarifar H. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in Mashhad, Iran. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2013, vol. 63, no. 3, pp. 336–339.
94. Zhao H.M., Ou-Yang H.J., Duan B.P., Xu B., Chen Z.Y., Tang J., You J.Y. Clinical effect of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of Helicobacter pylori infection in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*, 2014, vol. 16, no. 3, pp. 230–233.
95. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*, 2009, vol. 14, no. 5, pp. 97–107. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
96. Zullo A., De Francesco V., Hassan C., Morini S., Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut*, 2007, vol. 56, no. 10, pp. 1353–1357. doi: 10.1136/gut.2007.125658
97. Zullo A., De Francesco V., Hassan C., Ridola L., Repici A., Bruzzese V., Vaira D. Modified sequential therapy regimens for Helicobacter pylori eradication: a systematic review. *Dig. Liver Dis.*, 2013, vol. 45, no. 1, pp. 18–22. doi: 10.1016/j.dld.2012.08.025
98. Zullo A., Hassan C., Ridola L., De Francesco V., Vaira D. Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update. *Eur. J. Intern. Med.*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 16–19. doi: 10.1016/j.ejim.2012.07.006
99. Zullo A., Rinaldi V., Winn S., Meddi P., Lionetti R., Hassan C., Ripani C., Tomaselli G., Attili A.F. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, vol. 14, no. 6, pp. 715–718. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00766.x

Авторы:

Поздеева А.О., ассистент кафедры терапии и семейной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия;
Поздеев О.К., д.м.н., профессор кафедры микробиологии Казанской государственной медицинской академии — филиала РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия;
Гуляев П.Е., ассистент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского, Казанский государственный медицинский университет МЗ РТ, г. Казань, Россия;
Валеева Ю.В., к.м.н., доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия;
Савинова А.Н., к.б.н., доцент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского, Казанский государственный медицинский университет МЗ РТ, г. Казань, Россия.

Authors:

Pozdeeva A.O., Assistant Professor, Department of Internal and Family Medicine, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation;
Pozdeev O.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation;
Gulyaev P.E., Assistant Professor, Department of Microbiology named after academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;
Valeeva Yu.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Emergency and Simulation Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation;
Savinova A.N., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology named after academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation.

Поступила в редакцию 09.02.2021
 Принята к печати 30.05.2021

Received 09.02.2021
 Accepted 30.05.2021