



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России

Д.С. Бордин^{1,2}, Д.В. Мареева¹, Р.А. Токмулина¹,
И.Н. Войнован¹, Ю.В. Эмбутниекс¹

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Основой лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, является устранение (эрадикация) этой инфекции. Эффективность назначаемых схем эрадикации должна достигать 90–95%, однако повсеместно наблюдается ее значительное снижение. Ведущей причиной этого является формирование резистентности *H. pylori* к антибиотикам, применяемым в схемах эрадикации, прежде всего к кларитромицину, метронидазолу, а также левофлоксацину. Предложено несколько путей повышения эффективности лечения. Одним из них является добавление к тройной терапии висмута трикалия дицитрата. Показано, что висмут способствует преодолению резистентности *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину, снижает частоту антибиотик-ассоциированной диареи.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*, резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину, тройная терапия с добавлением висмута трикалия дицитрата

Россия относится к странам с высокой распространенностью *Helicobacter pylori*. Недавно опубликованный метаанализ показал, что *H. pylori* встречается у 78,5% (67,1–89,9%) населения, а численность *H. pylori*-позитивной популяции оценена в 112 585 054 человека [1]. Однако последние исследования демонстрируют меньшие показатели. Так, при проведении ¹³C-уреазного дыхательного теста во всех федеральных округах России у ранее не леченных лиц (2926 человек, возраст 14–90 лет, 1169 мужчин, 1757 женщин) позитивный результат наблюдался в среднем в 42,5% случаев (35–48,4%)

[2]. Среди медицинского персонала *H. pylori*-позитивными в Москве были 49,8%, в Казани – 67,0% прошедших ¹³C-уреазный дыхательный тест [3]. Другое исследование выявило среднюю распространенность *H. pylori* у врачей 59% [4]. Принципы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, регулярно обновляются в отечественных и международных рекомендациях [5, 6]. Опубликованный в 2015 г. Киотский консенсус [7], а вслед за ним и консенсус «Маастрихт V» принципиально изменили подход к определению показаний для эрадикации *H. pylori*. Впервые было

постулировано, что *H. pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка, или MALT-лимфоме. Эрадикация *H. pylori* излечивает гастрит и может предотвратить развитие долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. По этим причинам *H. pylori*-ассоциированный гастрит считается инфекционным заболеванием независимо от симптомов и стадии. Скрининг *H. pylori* целесообразно проводить в возрасте, когда еще не развиваются атрофия и кишечная метаплазия. Инфицированным должна быть предложена эрадикационная терапия, если для этого нет каких-либо противопоказаний.

Консенсус «Маастрихт V» рекомендует алгоритм выбора схемы эрадикации на основе данных о распространенности в данной популяции резистентных к макролидам штаммов *H. pylori*. Показано, что во всем мире происходит рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам, что ведет к снижению эффективности лечения. Критические масштабы проблемы требуют надлежащих действий для преодоления резистентности к антибиотикам по каждому региону в отдельности. Опубликован метаанализ 178 исследований с участием 53 583 пациентов, в которых определяли частоту резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу, левофлоксацину,



амоксациллину и тетрациклину. Совокупные показатели первичной и вторичной резистентности сгруппированы по регионам, находящимся под наблюдением ВОЗ. По данным этого метаанализа, частота первичной резистентности к кларитромицину в Европейском регионе составляет 18% (95% доверительный интервал (ДИ) 16–20%), в Восточном Средиземноморье достигает 33% (95% ДИ 23–44%), в западной части Тихоокеанского региона – 34% (95% ДИ 30–38%), в Северной и Южной Америке – 10% (95% ДИ 4–16%) и в Юго-Восточной Азии – 10% (95% ДИ 5–16%). Резистентность к метронидазолу находится в пределах от 56% (95% ДИ 46–66%) в Восточном Средиземноморье до 23% (95% ДИ 2–44%) в Северной и Южной Америке. Устойчивость к левофлоксацину превысила 15% во всех регионах, за исключением Европы (11%, 95% ДИ 9–13%). Резистентность одновременно и к кларитромицину, и метронидазолу достигла 19% (95% ДИ 0–39%) в Восточном Средиземноморье и не превышает 10% в прочих регионах. Резистентность к амоксициллину и тетрациклину составляет менее 10% во всех регионах, за исключением Восточного Средиземноморья, где устойчивость к амоксициллину достигла 14% (95% ДИ 8–20%). Анализ показал, что резистентность к кларитромицину была достоверно связана с неэффективностью схем лечения, включающих макролиды (относительный риск (ОР) 6,97; $p < 0,001$). Резистентность к левофлоксацину (ОР 8,18; $p < 0,001$), метронидазолу (ОР 2,52; $p = 0,004$) или резистентность к кларитромицину и метронидазолу (ОР 9,40; $p < 0,001$) оказывала негативное влияние на эффективность соответствующих схем лечения [8].

Различают первичную и вторичную (приобретенную) устойчивость *H. pylori* к антибиотикам. Первичная обусловлена применением антибиотиков на популяционном уровне, вторичная – предыдущим приемом соответствующего антибиотика данным больным по любым показаниям, в том числе неудачно проведенным ранее курсом антихеликобактерной терапии. Очевидно, что бесконтрольное, зачастую неоправданное применение

антибиотиков в популяции и неадекватные режимы эрадикации способствуют росту распространенности антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*, сокращая и без того ограниченный спектр антибактериальных препаратов, активных в отношении данного микроорганизма [9].

Наибольший вклад в снижение эффективности лечения вносит резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [10]. Антибактериальный эффект макролидов, в том числе кларитромицина, обусловлен блокадой синтеза белка на рибосомальном уровне. Резистентность к кларитромицину возникает при невозможности образовать связь с рибосомами *H. pylori*. При этом существует несколько механизмов формирования резистентности: модификация мишени (метилирование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22); активное выведение антибиотика из бактерии; ферментативная инактивация [11]. Их наличие делает невозможным преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину увеличением дозы препарата или продолжительности лечения [12]. Используя метод многоуровневого метарегрессионного моделирования, D.Y. Graham и соавт. показали, что эффективность тройной терапии зависит от географического региона, но не от дозы кларитромицина и не от длительности его применения [13]. Точечные мутации гена 23S рибосомальной РНК в позициях 2142, 2143, 2717 и других (описано более 20 мутаций), приводящих к нарушению связывания антибиотика с рибосомами микроорганизма, являются одним из механизмов резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Их выявление методами полимеразно-цепной реакции или флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) получает все большее распространение для определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину [14, 15]. Вместе с тем следует иметь в виду, что не всегда существует прямая связь выявленной мутации, предрасполагающей к резистентности, с наличием резистентности как фенотипического проявления данной мутации. В отличие от кларитромицина метронидазол

является пролекарством, которое активируется под действием ферментов *H. pylori* и переходит в активную форму внутри клетки. Описано несколько возможных ферментативных путей внутриклеточной активации метронидазола, поэтому увеличение дозы и длительности лечения позволяет, по крайней мере отчасти, преодолеть резистентность *H. pylori* к этому препарату [16].

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам обычно является следствием активного роста небольшой существующей популяции резистентных форм бактерии в условиях неадекватной антибактериальной терапии [17]. Причиной существования этой популяции являются спонтанные мутации, частота которых составляет 1 на 10 млн бактерий. С учетом того что в желудке человека в среднем находится около 50 млн *H. pylori*, статистически вероятно, что всегда будет присутствовать небольшая популяция резистентных форм. При использовании одного антибиотика небольшая устойчивая к нему популяция бактерий может выжить и реколонизировать желудок. К методам, позволяющим решить эту проблему, относятся увеличение длительности лечения, одновременное использование нескольких антибиотиков (один из которых скорее всего уничтожит резистентный штамм), использование препаратов, значительно снижающих колонизационную плотность (например, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и/или висмут), которая делает выживание мелких популяций менее вероятным [13].

В качестве эмпирического лечения могут быть использованы только схемы, достоверно обеспечивающие эффект не менее 90–95% [18]. В регионах с низкой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину (менее 15%), согласно консенсусу «Маастрихт V», может быть назначена 14-дневная тройная терапия первой линии. В рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов отмечен важный нюанс: тройная терапия (ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) продолжительностью 14 дней рекомендуется в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину < 15% пациентам, не

частота резистентности



получавшим макролиды по любому поводу [19].

Данные о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в разных регионах России ограничены и противоречивы. По материалам Российской группы по изучению *H. pylori*, в России в 1998 г. резистентность *H. pylori* к метронидазолу составляла 30%, к 2000 г. она достигла 56,6%, в 2005 г. составляла 54,8%. В России возрастает доля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину. Если в 1999 г. в Москве их было 7,6%, то уже в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня, составив 16,6%, в 2005 г. увеличилась до 19,3% [20]. В Санкт-Петербурге при использовании метода серийных разведений было показано, что 42,5% штаммов были резистентны к метронидазолу, 27,1% – к левофлоксацину, 25% – к кларитромицину, 6,3% – к амоксициллину [21]. Напротив, в Смоленске резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 7,6% [22]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* констатируют, что уровни антибиотикорезистентности в большинстве регионов России не известны [23].

Выбор схемы антихеликобактерной терапии должен быть основан на сведениях об эффективности режима лечения в данной популяции, которая во многом определяется чувствительностью *H. pylori* к антибиотикам [24]. В этой связи особое значение приобретает мониторинг эффективности схем эрадикации в регионах России.

Анализ данных 2360 больных заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, внесенных российскими центрами в Европейский регистр *H. pylori* (Hp-EuReg), свидетельствует, что эффективность 10- и 14-дневной тройной терапии у завершивших прием препаратов (per protocol, PP) составляет 81,1 и 86,7% соответственно и не достигает рекомендованного уровня (90–95%). Увеличение продолжительности тройной антихеликобактерной терапии с семи до 14 дней снижает комплаенс с 97,9 до 88%. Поэтому анализ с учетом начавших терапию (intention-to-treat, ITT) показал крайне низкую эффектив-

ность терапии – 60,6 и 65% соответственно. Тройная терапия в России используется наиболее часто (в 54,7% случаев), поэтому логичен вопрос о целесообразности ее использования [25].

В популяции с высокой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в качестве терапии первой линии консенсус «Маастрихт V» рекомендует квадротерапию (ИПП, тетрациклин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат (ВТД)). Эффективность квадротерапии при 14-дневном курсе лечения превышает 90%, однако ее применение ограничивает низкая приверженность больных, вынужденных принимать большое количество таблеток (тетрациклин доступен в дозе 100 мг, притом что его необходимо назначать 2000 мг в сутки). Поэтому, по данным регистра Hp-EuReg, в России данная схема назначалась только в 0,7% наблюдений [25].

Препараты висмута играют большую роль в схемах эрадикации *H. pylori*. О лечебном действии висмута известно еще со времен средневековья, в частности, из трудов Парацельса. Препараты висмута обладают гастропротективными свойствами: снижают активность пепсина, усиливают секрецию слизи желудка, улучшают микроциркуляцию. К настоящему времени было показано, что соединения висмута обладают прямой антихеликобактерной активностью и способствуют преодолению резистентности к кларитромицину и левофлоксацину [26]. Во многом это связано со снижением подвижности бактерий, а также уменьшением их способности к адгезии к эпителию слизистой оболочки желудка. Кроме того, висмут нарушает целостность мембраны *H. pylori*, способствует ее дисфункции, а также подавляет ферментную активность бактерии. Показано подавление ВТД условно патогенной флоры тонкой кишки (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, кампилобактеров и иерсиний) [27, 28]. Этим объясняется лучшая переносимость антибактериальной терапии, в частности низкая частота диареи у больных, получающих квадротерапию. Одним из механизмов антибактериального эффекта является воздействие соединений висмута

на ферменты металло-бета-лактамазы, которые участвуют в развитии антибиотикорезистентности к бета-лактамным антибиотикам. Так, согласно исследованию, проведенному R. Wang и соавт., соединения висмута необратимо ингибируют различные типы металло-бета-лактамаз через механизм вытеснения ионов цинка, что приводит к высвобождению его кофакторов. Был продемонстрирован высокий потенциал соединений висмута в качестве ингибитора металло-бета-лактамаз и лечения металло-бета-лактамаз-положительной микрофлоры в сочетании с карбапенемами [29].

С учетом того что эффективность квадротерапии во многом определяется наличием препарата висмута, который обеспечивает преодоление резистентности *H. pylori* к антибиотикам [30, 31], изучаются клинические преимущества добавления ВТД к препаратам тройной терапии [20]. Исследование, проведенное в Китае, продемонстрировало высокую эффективность 14-дневной тройной терапии с добавлением препарата висмута (ITT 93,7%, PP 97,4%). При субанализе у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами 14-дневная терапия была успешна в 84,6% случаев [32]. Это исследование подтвердило возможность преодоления резистентности к макролидам при добавлении в схемы эрадикации ВТД. По нашим данным, десятидневная тройная терапия обеспечивала эрадикацию лишь в 73,3% случаев, в то время как добавление к ней ВТД повышало эффективность лечения до 93,3% [33]. И.В. Маев и соавт. наблюдали успешную эрадикацию у 71,8% больных, получавших семидневный курс тройной терапии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин), и у 95,2% пациентов ($p < 0,039$), получавших схему «эзомепразол, кларитромицин, амоксициллин и ВТД» [34]. В работе W. Zhang и соавт. изучалась эффективность 14-дневной модифицированной квадротерапии, включавшей лансопризол, амоксициллин, висмута калия дицитрат и метронидазол или кларитромицин; была показана высокая эффективность терапии в обеих группах (PP 96,9 и 94,9%, ITT 88,9 и 88,8%). Резистентность к кларитромицину оказала влияние



на эффективность терапии: при наличии чувствительных штаммов уровень эрадикации составил 98,6%, резистентных – 76,9% ($p=0,001$). Частота нежелательных явлений была выше в группе, получавшей метронидазол [35].

Европейский регистр *H. pylori* свидетельствует, что тройная терапия с добавлением ВТД назначается в России в 20,7% случаев. Эффективность данной схемы РР составила 75% при семидневном приеме, 90,6% – при 10-дневном и 93,6% – при 14-дневном. Увеличение длительности терапии не оказывало существенного влияния на комплаенс: 100, 97,8 и 95,6% соответственно. При анализе ГТТ эффективность лечения составила 47,4, 75,8 и 85,2% соответственно [26]. Таким образом, 14-дневная тройная терапия с добавлением ВТД демонстрирует наибольшую эффективность, которая сохраняется в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину.

В 2016 г. под руководством П.Л. Щербакова было проведено исследование, оценившее эффективность и безопасность терапии, в состав которой входил коллоидный трикалия дицитрат висмута (Улькавис®). Наблюдалось 88 больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, в возрасте от 18 до 87 лет, 46 мужчин и 42 женщины. Были показаны высокая эффективность эрадикационной терапии (89,6%) и безопасность терапевтических доз препарата Улькавис®. При эндоскопическом контроле репарация эрозий наступила у всех больных (100%), а жалобы на диспепсию исчезли на четвертый день от начала лечения [36].

Р. Malfertheiner отмечает, что добавление висмута к препаратам тройной схемы позволяет сохранить высокие показатели эффективности антихеликобактерной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции

нечувствительных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, а также компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *H. pylori* [37].

Последние обзоры рекомендуют индивидуальный выбор схемы лечения с учетом профиля антибактериальной резистентности у конкретного больного либо, когда подобное невозможно, в качестве эмпирического лечения использование только схем, достоверно обеспечивающих эффект не менее 90–95%. Наиболее часто используемая в России тройная терапия не достигает этого уровня, а применение классической квадротерапии ограничено низкой комплаентностью больных. Представленные выше данные исследований демонстрируют, что добавление ВТД к 14-дневной стандартной тройной терапии позволяет обеспечить должный уровень эффективности эрадикации, превышающий 90%. ●

Литература

1. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis // *Gastroenterol.* 2017. Vol. 153. P. 420–429.
2. Plavnik R., Nevmerzhijskiy V., Embutniex Yu. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia // *Helicobacter.* 2018. Vol. 23. Suppl. 1. P. 26.
3. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhijskiy V.I. et al. Prevalence of *H. pylori* among medical employees in Russia // *Helicobacter.* 2017. Vol. 22. Suppl. 1. P. 97.
4. Бакулина Н.В., Симаенков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 12. Вып. 148. С. 20–24.
5. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганеева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2. Вып. 138. С. 3–21.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Flourance Consensus Report // *Gut.* 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut.* 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
8. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y. et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions // *Gastroenterol.* 2018.
9. Эрдес С.И., Леоневская Н.М., Кудрявцева Л.В. Современное состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и взрослых и ее клиническое значение // *Доктор.Ру.* 2011. № 2. С. 48–54.
10. Agudo S., Perez-Perez G., Alarcon T., Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain // *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48. № 10. P. 3703–3707.
11. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. № 9. P. 2727–2734.
12. Megraud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing // *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 280–322.
13. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 8. P. 1143–1153.
14. Nakamura A., Furuta T., Shirai N. et al. Determination of mutations of the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* by allele specific primer-polymerase chain reaction method // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 7. P. 1057–1063.
15. Noguchi N., Rimbara E., Kato A. et al. Detection of mixed clarithromycin resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces // *J. Med. Microbiol.* 2007. Vol. 56. Pt. 9. P. 1174–1180.
16. Bardhan K., Bayerdorffer E., Veldhuyzen van Zanten S.J. et al. The HOMER Study: the effect of increasing the dose of metronidazole when given with omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* 2000. Vol. 5. № 4. P. 196–201.



17. Graham D.Y. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy // *Gastroenterol.* 1998. Vol. 115. № 5. P. 1272–1277.
18. 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. P. 177–186.
19. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. № 2. P. 212–239.
20. Бордин Д.С., Янова О.Б., Войнован И.Н. и др. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs. джозамицин // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 4 (51). С. 6–10.
21. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // *Лечащий врач.* 2015. № 4. С. 91.
22. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // *РЖГГК.* 2011. № 2. С. 37–42.
23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // *РЖГГК.* 2018. № 1. С. 55–70.
24. Mégraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut.* 2013. Vol. 62. № 1. P. 34–42.
25. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // *Терапевтический архив.* 2018. № 2. С. 35–42.
26. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy // *Gut.* 2016. Vol. 65. № 5. P. 870–878.
27. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *РМЖ. Приложение «Болезни органов пищеварения».* 2006. № 2. С. 78–81.
28. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. С. 342–356.
29. Wang R., Lai T.P., Gao P. et al. Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. № 1. P. 439.
30. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. № 6. P. 1983–1988.
31. Marko D., Calvet X., Ducons J. et al. Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: Clinical study and costeffectiveness analysis // *Helicobacter.* 2005. Vol. 10. № 1. P. 22–32.
32. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* 2010. Vol. 15. № 3. P. 233–238.
33. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Khomeriki S.G. Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* 2010. Vol. 15. P. 343.
34. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012. № 8. С. 92–97.
35. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy // *Gut.* 2015. Vol. 64. № 11. P. 1715–1720.
36. Щербakov П.Л., Калачнюк Т.Н., Архипов А.А. Использование субцитрата висмута в эрадикационных схемах // *Медицинский совет.* 2016. № 17. С. 90–92.
37. Malfertheiner P. Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 10. P. 538–539.

How to Increase the Eradication Therapy Effectiveness in Russia

D.S. Bordin^{1,2}, D.V. Mareyeva¹, R.A. Tokmulina¹, I.N. Voynovan¹, Yu.V. Embutnieks¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical

² Tver State Medical University

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, d.bordin@mknc.ru

*The basis for the treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* is the elimination (eradication) of this infection. The effectiveness of the designated schemes of eradication should reach 90–95%, however, everywhere its significant decrease is being observed. The main reason for this is the formation of *H. pylori* resistance to antibiotics used in eradication regimens, primarily to clarithromycin, metronidazole, and levofloxacin. Several ways to improve the effectiveness of treatment are offered. One of them is the addition to the triple therapy of bismuth tripotassium dicitrate. It is shown that bismuth helps to overcome the resistance of *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin and reduces the frequency of antibiotic-associated diarrhea.*

Key words: eradication *Helicobacter pylori*, resistance *Helicobacter pylori* to clarithromycin, triple therapy with the addition of bismuth tripotassium dicitrate