



УДК 616.33-002-02:579.835-085:615.243(477)



ДОРОФЕЕВ А.Э.¹, РУДЕНКО Н.Н.¹, ТКАЧ С.М.¹, СИБИЛЕВ А.В.²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЛЕЧЕНИЕ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УКРАИНЕ, МЕСТО ПРЕПАРАТА КОЛЛОИДНОГО ВИСМУТА СУБЦИТРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТАКИХ БОЛЬНЫХ

Резюме. В статье рассматривается один из актуальных вопросов современной гастроэнтерологии – лечение хеликобактерной инфекции (*Нр*). Подчеркнуто, что эрадикационная терапия в настоящее время определяется рекомендациями IV Маастрихтского консенсуса и, согласно современным стандартам, первая линия лечения должна основываться на национальных или региональных особенностях чувствительности возбудителя к основным антибактериальным препаратам. В случае множественной резистентности *Нр* во многих странах на первой ступени используются схемы, содержащие фторхинолоны. В странах с широкой распространенностью туберкулезной инфекции, к которым относится и Украина, с целью замедления формирования резистентности микобактерий целесообразно максимально сократить применение фторхинолонов для лечения других инфекций. Поэтому схемы эрадикации *Нр* с включением фторхинолонов в нашей стране следует использовать только при неэффективности стартовой терапии на второй ступени. В настоящее время чаще всего используются висмутсодержащие четырехкомпонентные схемы. Преимущества применения препаратов висмута в схемах антихеликобактерной терапии активно изучаются и доказываются клиническими исследованиями. В Украине висмутсодержащие схемы с применением коллоидного висмута субцитрата используют в качестве терапии второй линии. В данной статье представлены результаты исследования эффективности модифицированной четырехкомпонентной схемы лечения (ингибиторы протонной помпы в сочетании с фуразолидоном, амоксициллином и коллоидным субцитратом висмута (препарат Де-Нол)) при сохранении *Нр*-инфекции после стандартной трехкомпонентной терапии. Уделено внимание различиям схем терапии с учетом региональных особенностей резистентности *Нр*.

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, эрадикация, четырехкомпонентная схема, трехкомпонентная схема, препараты висмута.

За последние десятилетия в промышленно развитых странах достигнуты существенные успехи в борьбе с *Helicobacter pylori* (*Нр*). Тем не менее эта инфекция является одной из самых распространенных в мире. В настоящее время *Нр* инфицировано более половины населения земного шара, преимущественно в развивающихся странах [31]. Помимо широкой распространенности, еще одной особенностью этой инфекции

в развивающихся странах является раннее инфицирование в детском возрасте. В Восточной Европе *Нр* встречается примерно у 70 % взрослых [22]. В соседней

© Дорощеев А.Э., Руденко Н.Н., Ткач С.М., Сибилев А.В., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

с нами России инфицированность достигает 64–90 % (в зависимости от региона), в Польше — 72–80 % [9, 15]. В Украине средний уровень инфицированности *Hp* среди взрослого населения составляет 70–80 % [5]. Известно, что патология, вызываемая хеликобактером, варьирует в очень широком диапазоне: от поверхностного гастрита и даже бессимптомного носительства до рака и лимфомы желудка [21]. Причем вид поражения зависит не только от штамма *Hp*, но и от особенностей генотипа пациента, условий окружающей среды, профессиональных вредностей, сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и других, до конца неизвестных нам факторов.

К чему же приводит устранение хеликобактерной инфекции? Благодаря этому удалось более чем втрое снизить заболеваемость пептической язвой (в первую очередь дуоденальной) и почти вдвое — частоту ассоциированных с ней кровотечений и перфораций [25]. Не менее важна роль эрадикации *Hp* в предупреждении повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и малых доз аспирина. У пациентов, принимающих такие лекарства, устранение инфекции уменьшает частоту кровотечений более чем на 60 %. Несколько менее значима эрадикация для уменьшения выраженности симптоматики при функциональной диспепсии (ФД). В развитых странах такое лечение устраняет симптомы у 10–15 % пациентов [38]. Согласно нашим данным, в Украине эрадикация приносит симптоматическое облегчение четверти больных с ФД [3]. Однако особое место эрадикация *Hp* занимает в профилактике некардиального рака желудка кишечного типа. По мнению экспертов ВОЗ, в странах с высокой распространенностью такого рака именно устранение хеликобактерной инфекции относится к самым эффективным и экономически обоснованным способам его профилактики. Одной из стран, успешно осуществляющих такую программу, является Япония. Благодаря начатой более четверти века назад успешной борьбе с *Hp*-инфекцией, там за последнее десятилетие более чем на 60 % уменьшились распространенность и летальность при раке желудка [24]. К сожалению, подобная программа профилактики рака желудка стоит достаточно дорого и недоступна большинству стран [29].

Эрадикационная терапия в настоящее время основывается на IV Маастрихтском консенсусе [26]. Согласно современным стандартам, первая линия лечения *Hp*-инфекции должна основываться на национальных или региональных особенностях чувствительности возбудителя к основным антибактериальным препаратам. Чаще всего приходится учитывать резистентность *Hp* к нитроимидазолам и кларитромицину, а при проведении терапии второй линии — к левофлоксацину [26]. В Европе резистентность к этим препаратам варьирует достаточно широко. В среднем в Центральной Европе резистентность к кларитромицину составляет 19 %, к метронидазолу — 44 % [28]. В соседних с Украиной странах она весьма вариабельна. Например, в

Венгрии резистентность к кларитромицину достигает 33 %, в Польше — 16–20 %, а в России колеблется от 10 % в Сибири до 16–32 % в мегаполисах [14, 23]. Следует отметить, что в России резистентность к метронидазолу повсеместно выше 40 %, в некоторых регионах достигает 81 % [14]. К тому же со временем резистентность к разным антибактериальным препаратам может изменяться. Так, например, в Италии за последние полтора десятилетия резистентность *Hp* к кларитромицину у детей выросла почти в два раза (с 16 до 26 %), а к метронидазолу уменьшилась с 56 до 33 % [27]. Поэтому в разных странах используются разные по составу и продолжительности стартовые схемы эрадикационной терапии. Причем по мере снижения эффективности эти схемы изменяются [19]. Интересно отметить, что в Южной Корее резистентность *Hp* практически не изменилась, поэтому там продолжают использовать стандартные схемы [36].

В регионах с высокой резистентностью *Hp* к метронидазолу вместо него лучше использовать кларитромицин. Также предложено увеличивать продолжительность лечения с 7 до 10–14 дней. Как показано в Кокрановском метаанализе, наиболее эффективно увеличение продолжительности эрадикации до 14 дней при применении стандартной трехкомпонентной схемы с включением кларитромицина. Правда, расплачиваться за такое увеличение приходится ростом почти на треть количества побочных эффектов [37]. В странах с широкой распространенностью мутации CYP2C19 цитохрома P450 (т.е. у быстрых метаболизаторов) рекомендуется удваивать дозу ингибиторов протонной помпы (ИПП) [19]. Проведение этих мероприятий позволяет увеличить эффективность эрадикации на 5–10 %. В случае одновременной высокой резистентности к метронидазолу и кларитромицину (более 15–20 %) стандартная трехкомпонентная терапия не применяется.

Одним из механизмов, повышающих резистентность *Hp* к антибиотикам, является формирование биопленки. Показано, что в таком виде колонии микроорганизма выживают при значительно более высоких концентрациях антибиотиков. Для преодоления такого механизма резистентности предлагают назначать муколитик ацетилцистеин, который, разрывая дисульфидные связи, повышает эффективность антибактериальной терапии [35]. Еще одним потенциальным методом разрушения бактериальной биопленки может служить использование препаратов висмута, показавших свою эффективность при лечении других инфекций [30].

В случае множественной резистентности *Hp* во многих странах на первой ступени используются схемы, содержащие фторхинолоны (в первую очередь левофлоксацин и моксифлоксацин). К сожалению, широкое применение этих респираторных фторхинолонов быстро приводит к формированию резистентности к ним, причем не только у *Hp*, но и у других микроорганизмов. В связи с этим в странах с широкой распространенностью туберкулезной инфекции, к которым

относится и Украина, с целью замедления формирования резистентности микобактерий целесообразно максимально сократить применение этих фторхинолонов для лечения других инфекций. Поэтому схемы эрадикации *Hp* с включением фторхинолонов в нашей стране следует использовать только при неэффективности стартовой терапии на второй ступени.

Чем же лечить больных в такой ситуации? Чаще всего в мире используются висмутсодержащие четырехкомпонентные схемы. В тех странах, где препараты висмута не зарегистрированы, применяют последовательную или сопутствующую четырехкомпонентную, а также гибридную терапию [19]. Почему же предпочтение отдается солям висмута (преимущественно применяется висмута трикалия дицитрат — висмута субцитрат коллоидный)? В первую очередь, конечно, из-за антибактериального действия такой хорошо растворимой соли. Повреждая клеточную мембрану бактерии, висмута субцитрат способствует лучшему проникновению антибиотиков внутрь клетки, что ведет к гибели микроорганизма. Интересно отметить, что в присутствии солей висмута преодолевается резистентность хеликобактера к метронидазолу и кларитромицину [18, 19]. К тому же под действием висмута уменьшается подвижность бактерии *Hp* и способность ее к адгезии. Помимо антихеликобактерного действия, соли висмута увеличивают синтез простагландинов в желудочном эпителии, тем самым стимулируя его регенерацию и повышая резистентность слизистой оболочки к повреждающим пептическим факторам. Однако способность цитрата висмута повышать резистентность слизистой не исчерпывается простагландиновым механизмом. Показано, что коллоидные соли висмута субцитрата, легко проникая под слизистый барьер, соединяются с белками и образуют защитную пленку, под которую сложно проникнуть бактериям, водородным ионам и пепсину [4]. Не менее важно отсутствие формирования у хеликобактера резистентности к субцитрату висмута [32]. Следует отметить высокую безопасность солей висмута при эрадикации *Hp*. Так, в метаанализе 35 РКИ у пациентов, принимавших препараты висмута (в основном коллоидный субцитрат висмута), не отмечалось серьезных побочных эффектов. Также следует заметить, что частота прерывания лечения из-за побочных эффектов у больных, принимавших висмут, была на 15 % меньше, чем у пациентов в группе сравнения. Единственным несущественным побочным эффектом такой терапии являлось появление темной окраски кала [20]. Тем не менее об этом следует помнить больным, перенесшим желудочно-кишечные кровотечения.

В мире проведено множество рандомизированных исследований по использованию коллоидного субцитрата висмута для эрадикации *Hp*. Причем висмут использовался как для стартового лечения, так и на второй ступени при неэффективности стандартной трехкомпонентной терапии. В странах или регионах с широкой распространенностью резистентности *Hp* к нитроимидазолам и кларитромицину уже на пер-

вой ступени применяется комбинация солей висмута с ИПП и антибиотиками. Так, в метаанализе 12 РКИ показано достоверное преимущество четырехкомпонентной висмутсодержащей терапии перед стандартной трехкомпонентной кларитромицинсодержащей. Причем это преимущество особенно значимо в случае резистентности микроорганизма к кларитромицину. Как уже упоминалось ранее, резистентность *Hp* к метронидазолу не снижает эффективности висмутсодержащей схемы [19, 33]. В регионах с широкой распространенностью резистентности *Hp* одновременно к нитроимидазолам и кларитромицину показана высокая эффективность (более 90 %) пятидневной пятикомпонентной терапии, включающей коллоидный субцитрат висмута, ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол [17]. Чаще всего на второй ступени применяют стандартную четырехкомпонентную терапию, включающую ИПП, коллоидный субцитрат висмута, метронидазол и тетрациклин. В большинстве стран такое лечение позволяет достигнуть более 90 % эрадикации [16, 18]. В некоторых странах используют модифицированные четырехкомпонентные схемы, в которых метронидазол заменяют нитрофуранами, а тетрациклин — доксициклином [18, 34].

В Украине специальные исследования по изучению резистентности *Hp* не проводились. Тем не менее практически во всех регионах изучена эффективность разных схем антихеликобактерной терапии. На основании их можно сделать следующие выводы. Повсеместно на территории Украины высока резистентность к нитроимидазолам, поэтому нецелесообразно использовать метронидазол в трехкомпонентных схемах первой линии [2, 6, 8]. В последние годы нарастает резистентность к кларитромицину, поэтому на западе и в центре Украины может потребоваться продление трехкомпонентной кларитромицинсодержащей схемы с 7 до 14 дней или использование альтернативных четырехкомпонентных схем [1, 6, 10]. В то же время на востоке страны за последнее десятилетие эффективность семидневного лечения снизилась менее чем на 5 %, что позволяет продолжать использовать эту схему [3]. Ситуация в Виннице занимает промежуточное положение: семидневная трехкомпонентная терапия достигла эффекта более чем у 82 % больных [7]. По нашим данным, с начала XXI века в Киеве при применении семидневной схемы уровень эрадикации снизился с 93 до 78 % [11, 13]. Поэтому в последние пять лет мы увеличили длительность такого лечения до 14 суток, что позволило получить вполне приемлемый результат в 85 % [13]. В то же время в ситуации недостаточной эффективности стандартной терапии к ней все чаще добавляются препараты висмута, что повышает процент эрадикации до 93–100 [7, 10, 13].

В качестве терапии второй линии в нашей стране чаще всего используют висмутсодержащие схемы с применением коллоидного висмута субцитрата. Значительно реже применяют последовательную сопутствующую четырехкомпонентную и гибридную терапию.

Целью работы стало изучение эффективности модифицированной четырехкомпонентной схемы лечения (ИПП в сочетании с фуразолидоном, амоксициллином и коллоидным субцитратом висмута) при сохранении *Нр*-инфекции после стандартной трехкомпонентной терапии.

Материалы и методы

Исследование носило характер открытого 2-центрового и проводилось на базе клиники внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и клиники внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Анализировались данные, полученные за 5-летний период наблюдения (2009–2014 гг.). В исследование были включены пациенты, у которых после стандартной терапии первой линии (ИПП + кларитромицин + амоксициллин; в Донецке после 7-дневного, а в Киеве 14-дневного курса лечения) сохранялась *Нр*-инфекция по результатам уреазного теста. Проанализированы результаты лечения 61 пациента с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями (18 пациентов с пептической язвой (ПЯ) и 43 — с функциональной диспепсией), в Донецком регионе — 29 пациентов (8 — ПЯ и 21 — ФД), в Киеве — 32 пациента (10 — ПЯ и 22 — ФД). Для верификации инфекции перед назначением второй линии лечения использовали ¹³C-уреазный дыхательный тест (IRIS) и быстрый уреазный тест при ФГДС. Эффективность эрадикации *H.pylori* оценивали с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста не ранее чем через 4 недели после завершения приема антибактериальных и антисекреторных препаратов. Выбор препаратов для второй линии эрадикации основывался на высоком уровне резистентности к метронидазолу и потенциальном риске резистентности к кларитромицину у больных с неэффективной стандартной терапией. В то же время известно, что практически все штаммы *H.pylori* высокочувствительны к амоксициллину, нитрофуранам и препаратам висмута. Нами использовалась четырехкомпонентная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, амоксициллин 1 г 2 раза в сутки, фуразолидон 100 мг 2 раза в сутки и коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 суток. В качестве коллоидного висмута субцитрата использовали препарат Де-Нол.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что на востоке Украины лечение закончили 28 пациентов (1 больной не явился на контрольное обследование). Эрадикация *Нр* была достигнута у 27 пациентов. Таким образом, 10-дневная четырехкомпонентная терапия, включающая Де-Нол, ИПП, амоксициллин и фуразолидон, оказалась эффективной у 91,1 % больных, включенных в исследование, и у 96,4 % завершивших лечение. В Киеве все включенные в исследование пациенты завершили лечение. Положительные результаты эради-

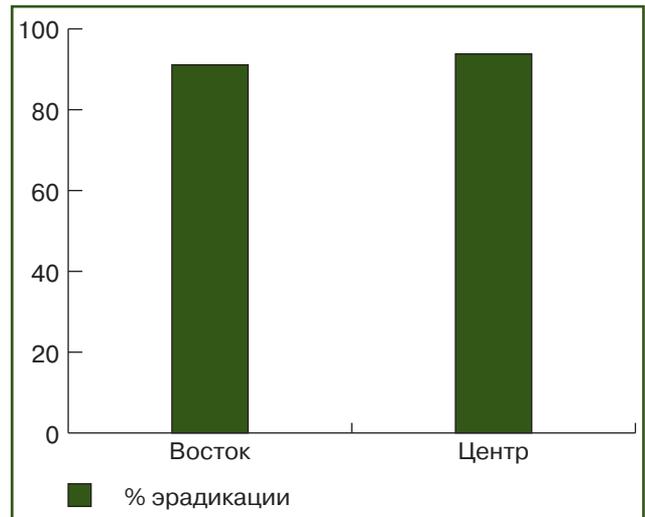


Рисунок 1 — Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* на востоке и в центре Украины при использовании четырехкомпонентной терапии второй линии

кации инфекции были достигнуты у 30 больных, что составляет 93,8 % включенных в исследование (рис. 1). Суммарно в двух центрах успешная эрадикация составила 93,4 %. Серьезных побочных эффектов, требовавших прекращения лечения, данная схема терапии не вызывала. У 3 пациентов в Донецке и у 4 в Киеве отмечались жалобы на тошноту, по-видимому связанную с приемом фуразолидона. 38 пациентов обратили внимание на темную окраску кала.

Как показало наше исследование, в настоящее время в Центральной и Восточной Украине сохраняется высокая эффективность четырехкомпонентной эрадикационной терапии на основе субцитрата висмута у больных с неэффективной первой линией лечения. Процент эрадикации *Нр* приближается к цифрам, достигнутым в других регионах Украины при использовании коллоидного висмута субцитрата в терапии первой линии, и превышает 90 % [7, 10, 13]. Таким образом, у потенциально полирезистентных штаммов *Нр* сохраняется чувствительность к препарату висмута Де-Нол.

Учитывая региональные особенности резистентности хеликобактера, в настоящее время в Украине целесообразно использовать разные варианты стартовой терапии. На востоке достаточно семидневной трехкомпонентной [3]. В центре возможно как увеличение продолжительности трехкомпонентной терапии до 14 дней, так и использование висмутсодержащей четырехкомпонентной [7, 10, 12]. На западе нецелесообразно применять стартовую трехкомпонентную терапию, а начинать с альтернативных вариантов, в первую очередь висмутсодержащих [2]. В то же время в качестве терапии второй линии целесообразно применять четырехкомпонентную терапию с включением коллоидного висмута субцитрата (препарат Де-Нол).

Список литературы

1. Вдовиченко В.І. Ефективність антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони з використанням препаратів Проксіум та Лаціум М / В.І. Вдовиченко, О.О. Меренцова, А.Л. Демидова // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 5. — С. 100-102.
2. Функциональная диспепсия и хеликобактерная инфекция: практические аспекты ведения больного / А.Э. Дорофеев, А.Н. Агибалов, Н.Н. Руденко [и др.] // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 19-20.
3. Аспекты диагностики и лечения *H.pylori*-ассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины / А.Э. Дорофеев, А.Н. Агибалов, Н.Н. Руденко [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 6 (68). — С. 22-6.
4. Эффективность новой четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дицитрата / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Т.И. Коровина, С.А. Караулов // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 65 (3). — С. 41-45.
5. Ведення диспепсії у дорослих: Наказ Міністерства охорони здоров'я № 600 від 03.08.2012. — К., 2012.
6. Про складові ефективності антигелікобактерної терапії при *H.pylori*-асоційованих захворюваннях органів травлення / Г.В. Осьодло, С.М. Прокочук, О.М. Войцеховський, В.В. Осьодло // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3. — С. 73-9.
7. Палій І.Г. До питання ефективності ерадикаційної терапії з використанням три- та чотирикомпонентних схем: місце препаратів вісмуту / І.Г. Палій, С.В. Заїка, А.П. Піддубецька // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 76 (2). — С. 77-84.
8. Передерий В.Г. Маастрихтський консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 6 (62). — С. 133-136.
9. Сварваль А.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / А.В. Сварваль, Р.С. Ферман, А.Б. Жебрун // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2011. — № 4. — С. 84-88.
10. Степанов Ю.М. Антигелікобактерна ефективність препаратів вісмуту трикалію дицитрату / Ю.М. Степанов, Д.О. Птушкіна, С.В. Косинська // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 80 (6). — С. 76-80.
11. Ткач С.М. Современные стратегии ведения пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori* / С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич // Новости медицины и фармации. — 2007. — С. 226.
12. Ткач С.М. Предпочтительные стратегии эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* в Украине в свете современных международных рекомендаций / С.М. Ткач // Новости медицины и фармации. — 2013. — С. 468.
13. Фадеенко Г.Д. Место висмута субцитрата в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 81 (1). — С. 37-43.
14. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* / В.В. Цуканов, О.С. Амельчугова, Н.Н. Буторин [и др.] // Терапевт. арх. — 2013. — № 2. — С. 73-75.
15. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin Province / K. Celiński, A. Kurzeja-Miroslaw, M. Słomka [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. — 2006. — № 13 (2). — С. 185-91.
16. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori* / J.C. Delchier, P. Malfertheiner, R. Thieroff-Ekerdt // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — 40 (2). — 171-7.
17. First-line Bismuth-containing Five-day Concomitant Quintuple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication / C. Dolapcioglu, M. Sayiner, E.E. Akkus [et al.] // Helicobacter. — 2015. — Jun 23. [Epub ahead of print].
18. Dos Santos A.A. Pharmacological therapy used in the elimination of *Helicobacter pylori* infection: areview / Dos Santos A.A., A.A. Carvalho // World J. Gastroenterol. — 2015. — 21 (1). — 139-54.
19. Ermis F. Current *Helicobacter pylori* treatment in 2014 / F. Ermis, E. Senocak Tasci // World J. Methodol. — 2015. — 5 (2). — 101-7.
20. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, P. Malfertheiner, M. Giguere [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2008. — 14 (48). — 7361-70.
21. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits / D.Y. Graham // Gastroenterology. — 2015. — 148 (4). — 719-31.
22. *Helicobacter pylori* in Developing Countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud [et al.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. Sep. — 2011. — Vol. 20, № 3. — P. 299-304.
23. Genotypic and clinical differences of seropositive *Helicobacter pylori* children and adults in the Polish population / B. Iwanczak, W. Laszewicz, F. Iwanczak [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2014. — 65 (6). — 801-7.
24. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013 / K. Katanoda, M. Hori, T. Matsuda [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2015. — 45 (4). — 390-401.
25. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation / A. Lanas, L.A. Garcia-Rodriguez, M. Polo-Tomás [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — 33 (5). — 585-91.
26. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastriht IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain [et al.] // Gut. — 2012. — 61. — 646-664.
27. Primary Antimicrobial Susceptibility Changes in Children with *Helicobacter pylori* Infection over 13 Years in Northern Italy / M. Manfredi, P. Gismondi, V. Maffini [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. — 2015. — 71. — 7349.
28. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. — 2013. — 62. — 34-42.
29. Park J.M. The Korean perspective of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the Japanese government's policy to prevent gastric cancer / J.M. Park, K.B. Hahm // Dig Dis. — 2014. — 32 (3). — 290-4.
30. Pelgrift R. Y., Friedman A.J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance / R.Y. Pelgrift, A.J. Friedman // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2013. — 65 (13-14). — 1803-15.
31. Sipponen P. Chronic gastritis / P. Sipponen, H.I. Maaroos // Scand. J. Gastroenterol. — 2015. — 50 (6). — 657-67.
32. Vakil N. Treatment for *H.pylori* infection: new challenges with antimicrobial resistance / N. Vakil, D. Vaira // J. Clin. Gastroenterol. — 2013. — 47 (5). — 383-8.

33. *Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection* / M. Venerito, T. Krieger, T. Ecker [et al.] // *Digestion*. — 2013. — 88 (1). — 33-45.

34. *Furazolidone-based triple and quadruple eradication therapy for Helicobacter pylori infection* / Y. Xie, Y. Zhu, H. Zhou [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — 28, 20 (32). — 11415-21.

35. *Yonezawa H. Biofilm Formation by Helicobacter pylori and Its Involvement for Antibiotic Resistance* / H. Yonezawa, T. Osaki, S. Kamiya // *Biomed. Res. Int.* — 2015. — 914-791. Epub 2015 May 19.

36. *Trends in the eradication rates of Helicobacter pylori infection for eleven years* / J.H. Yoon, G.H. Baik, K.M. Sohn [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — 18 (45). — 6628-34.

37. *Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication* / Y. Yuan, A.C. Ford, K.J. Khan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — 12. — CD008337.

38. *Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up* / B. Zhao, J. Zhao, W.F. Cheng [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — 48 (3). — 241-7.

Получено 09.10.15 ■

Дорофеев А.Е.¹, Руденко Н.Н.¹, Ткач С.М.¹, Сибільов А.В.²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ЛІКУВАННЯ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УКРАЇНІ, МІСЦЕ ПРЕПАРАТУ КОЛОЇДНОГО ВІСМУТУ СУБЦИТРАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ТАКИХ ХВОРИХ

Резюме. У статті розглядається одне з актуальних питань сучасної гастроентерології — лікування хелікобактерної інфекції (*Hp*). Підкреслено, що ерадикаційна терапія на даний час визначається рекомендаціями IV Маастрихтського консенсусу і, згідно з сучасними стандартами, перша лінія лікування повинна ґрунтуватися на національних чи регіональних особливостях чутливості збудника до основних антибактеріальних препаратів. У разі множинної резистентності *Hp* в багатьох країнах на першому ступені використовуються схеми, що містять фторхінолони. У країнах із значною поширеністю туберкульозної інфекції, до яких належить і Україна, з метою уповільнення формування резистентності мікобактерій доцільно максимально скоротити застосування фторхінолонів для лікування інших інфекцій. Тому схеми ерадикації *Hp* із включенням фторхінолонів у нашій країні слід використовувати тільки при неефективності стартової терапії на другому ступені. На сьогодні най-

частіше використовуються вісмутмісні чотирикомпонентні схеми. Переваги застосування препаратів вісмуту в схемах антихелікобактерної терапії активно вивчаються і доводяться клінічними дослідженнями. В Україні вісмутмісні схеми із застосуванням колоїдного вісмуту субцитрату використовують як терапію другої лінії. У даній статті представлені результати дослідження ефективності модифікованої чотирикомпонентної схеми лікування (інгібітори протонної помпи в поєднанні з фуразолідомом, амоксициліном і колоїдним субцитратом вісмуту (препарат Де-нол)) при збереженні *Hp*-інфекції після стандартної трикомпонентної терапії. Приділено увагу відмінностям зем терапії з урахуванням регіональних особливостей резистентності *Hp*.

Ключові слова: хелікобактерна інфекція, ерадикація, чотирикомпонентна схема, трикомпонентна схема, препарати вісмуту.

Dorofeev A.E.¹, Rudenko M.M.¹, Tkach S.M.¹, Sybilov A.V.²

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv

²Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Donetsk, Ukraine

TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED DISEASES IN UKRAINE. THE PLACE OF COLLOIDAL BISMUTH SUBCITRATE IN THE COMBINATION THERAPY OF THESE PATIENTS

Summary. The article considers one of the most topical issues of modern gastroenterology — the treatment of *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection. It was stressed that eradication therapy is currently determined by Maastricht IV consensus report, and according to the current standards, the first-line therapy should be based on national or regional features of pathogen susceptibility to major antibacterial agents. In case of multiple resistance of *Hp*, regimens containing fluoroquinolones are used in many countries at the first stage. In countries with a high prevalence of tuberculosis infection, which include Ukraine, to slow the development of mycobacterial resistance, it is necessary to minimize the use of these fluoroquinolones for the treatment of other infections. Therefore, regimens of *Hp* eradication with the inclusion of fluoroquinolones in our country should be used only after ineffec-

tiveness of the initial treatment at the second stage. Today, bismuth-containing quadruple regimens are used most often. The advantages of using bismuth preparations in antihelicobacter therapy are actively studied and proved in clinical trials. In Ukraine, bismuth-containing regimens with application of colloidal bismuth subcitrate are being used as second-line therapy. This article presents the results of the study on the efficacy of the modified quadruple therapy (proton pump inhibitors combined with furazolidone, amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate (De-Nol)) when *Hp* infection is not eliminated after standard triple therapy. Attention is paid to the differences of treatment regimens taking into account regional features of *Hp* resistance.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, eradication, quadruple regimen, triple regimen, bismuth preparations.