

И.В. Маев, Н.Н. Голубев

Московский государственный
медико-стоматологический университет

Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита*

На современном этапе развития гастроэнтерологии термин «хронический гастрит» объединяет целую группу заболеваний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки желудка.

Основной причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*. Только менее 10 % случаев приходится на аутоиммунный гастрит, редкие формы гастритов (лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный), другие инфекционные агенты и химические вещества. Распространенность хронического гастрита в мировой популяции очень велика — от 50 до 80 %. В России этот показатель находится на таком же уровне.

Классификация хронического гастрита

Модифицированная Сиднейская классификация предполагает подразделение хронического гастрита по этиологии и топографии морфологических изменений. Выделяют три типа гастрита [24]:

- неатрофический (поверхностный) гастрит;
- атрофический гастрит;
- особые формы хронического гастрита (лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный, химический, лучевой).

С инфекцией *H. pylori* ассоциированы неатрофический антральный гастрит и мультифокальный атрофический гастрит с вовлечением тела и антрального отдела желудка. Атрофический гастрит тела желудка имеет аутоиммунную природу.

Ниже рассмотрены основные принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

Патофизиология хронического хеликобактерного гастрита и естественное течение инфекции *H. pylori*

Для инфекции *H. pylori* свойственна длительная персистенция на слизистой оболочке желудка с развитием инфильтрации ее собственной пластинки клетками воспаления. Инфицирование *H. pylori* всегда ведет к развитию иммунного ответа, практически никогда не заканчивающегося полной элиминацией возбудителя. В первую очередь, это связано с тем, что, в отличие от других внеклеточных возбудителей, *H. pylori* вызывает иммунный ответ преимущественно первого типа, сопровождающийся активацией клеточного звена иммунитета [27, 37].

Развитие нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки связано с двумя различными механизмами. Прямой механизм реализуется через выделение *H. pylori*, активирующего нейтрофилы белка, а опосредованный — через стимуляцию экспрессии эпителиоцитами ИЛ-8 с последующим запуском сложного воспалительного каскада [37].

Мигрирующие в слизистую оболочку желудка гранулоциты посредством выделения активных форм кислорода повреждают эпителиальные клетки и интенсивно продуцируют провоспалительные цитокины. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеет место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозивных и язвенных дефектов, а в других — постепенно формируются

* Рус. мед. журн. — 10 декабря 2010 г. — Т. 18, № 28.

атрофія, метаплазія і неоплазія слизистої оболонки шлунка.

Другою значимою особливістю патогенезу інфекції *H. pylori* є нестійкість гуморального імунітету і відсутність ерадикації під впливом антихелікобактерних антител. Даний факт зазвичай пояснюється «недоступністю» бактерії для антител в шарі шлункової слизи, неможливістю виділення IgG в просвіт шлунка при відносному дефіциті секреторних IgA, а також «антигенної мікробією» бактерії [37].

Незважаючи на те, що хронічний гастрит розвивається у всіх людей, інфікованих *H. pylori*, будь-які клінічні прояви зустрічаються далеко не в кожному випадку. В цілому, для *H. pylori*-позитивних пацієнтів ризик розвитку язвенної хвороби і раку шлунка впродовж життя становить відповідно 10–20 і 1–2 % [27].

Язвенна хвороба дванадцятипалої кишки (ДПК) і рак шлунка зазвичай асоціюються з різними типами хронічного гастриту. При антральному гастриті з відсутністю або мінімальною вираженістю атрофії, нормальною або підвищеною секрецією соляної кислоти нерідко розвиваються язви ДПК. При пангастриті з важкою атрофією слизистої оболонки, гіпо- або ахлоргідрією значно частіше реєструється рак шлунка [15, 25]. Даний факт отримав пояснення після відкриття *H. pylori*, коли стало зрозуміло, що в більшості випадків антральний гастрит і пангастрит представляють собою різні напрями природного перебігу цієї інфекції.

Після зараження, яке зазвичай відбувається в дитинстві або підлітковому віці, *H. pylori* викликає гострий гастрит з неспецифічними транзиторними симптомами диспепсії (болі і важкість в епігастрії, тошнота, блювота) і гіпохлоргідрією [17, 27].

В подальшому гострий хелікобактерний гастрит переходить в хронічний. Поступово формується або поверхневий антральний гастрит, або атрофічний мультифокальний пангастрит. Ключовим фактором, детермінуючим топографію гастриту, а значить, і ймовірність розвитку язвенної хвороби ДПК або раку шлунка, є рівень секреції соляної кислоти [17, 25, 27].

У осіб з нормальною або високою секреторною активністю парієтальних клітин соляна кислота подавляє ріст *H. pylori* в тілі шлунка, і бактерія інтенсивно колонізує тільки антральний відділ, викликаючи, відповідно, обмежений антральний гастрит. Хронічне запалення в антральному відділі веде до гіпер-

гастринемії і гіперхлоргідрії, закисленню порожнини ДПК і язвоутворенню. У пацієнтів з пониженим рівнем секреції соляної кислоти *H. pylori* безперешкодно колонізує слизову оболонку тіла шлунка, викликаючи пангастрит. Хронічне активне запалення через ефекти ряду цитокінів ще більше інгібує функцію парієтальних клітин, а в подальшому викликає розвиток атрофії і метаплазії головних заліз. В результаті, у даній категорії хворих значно підвищується ризик розвитку раку шлунка [17, 25, 27].

Визначаюча роль в детермінації цих процесів, за сучасними уявленнями, належить генетичним факторам організму людини. З ними безпосередньо пов'язані особливості імунної відповіді, зокрема рівень продукції прозапалювального цитокіну ІЛ-1β, який характеризується високими антисекреторними властивостями. Генетично обумовлена надмірна експресія цієї речовини викликає стійке пригнічення секреції соляної кислоти ще на стадії гострого хелікобактерного гастриту. В такій ситуації створюються сприятливі умови для заселення *H. pylori* тіла шлунка [14, 15].

Тісна взаємозв'язок між раком шлунка і *H. pylori* була підтверджена великими епідеміологічними дослідженнями. Наявність інфекції збільшує ризик розвитку даної злоякісної пухлики в 4–6 разів. У пацієнтів з хронічним атрофічним пангастритом, асоційованим з *H. pylori*, ймовірність виникнення неоплазії зростає ще більше. Міжнародне агентство з дослідження раку класифікувало *H. pylori* як канцероген I класу у людини в відношенні некардіального раку шлунка [6].

Таким чином, хронічний хелікобактерний гастрит є фоном, на якому в більшості випадків розвивається рак шлунка. Важливим умовою для його виникнення є наявність порушень клітинного оновлення в слизовій оболонці шлунка в формі атрофії і кишечної метаплазії.

Діагностика хронічного гастриту

Діагностика хронічного гастриту може бути встановлена тільки після морфологічного дослідження біоптатів слизистої оболонки шлунка лікарем-морфологом. Для адекватної оцінки гистологічних змін і визначення топографії хронічного гастриту в відповідності з вимогами Сіднейської системи необхідно взяти як мінімум п'ять біоптатів (2 — з антрального відділу, 2 — з тіла

и 1 — из угла желудка). Заключение должно содержать сведения об активности и выраженности воспаления, степени атрофии и метаплазии, наличии *H. pylori*.

Неинвазивная диагностика атрофического гастрита может быть проведена с использованием ряда сывороточных маркеров. Для выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка характерно снижение уровня пепсиногена I, а атрофия антрального отдела проявляется низкими уровнями базального и постпрандиального гастрин-17.

Исключить аутоиммунный хронический гастрит помогает определение антител к париетальным клеткам желудка и выявление признаков V_{12} -дефицитной анемии.

Принципиальным моментом в диагностике хронического гастрита является выявление *H. pylori*. На практике выбор конкретного метода в большинстве случаев определяется клиническими особенностями пациента и доступностью тех или иных тестов.

Все методы диагностики *H. pylori* в зависимости от необходимости проведения эндоскопического исследования и забора биопсийного материала подразделяют на инвазивные и неинвазивные. Стартовая антихеликобактерная терапия может быть назначена при получении положительного результата любого из них.

Хронический гастрит всегда требует морфологического подтверждения. В этом случае предпочтение следует отдать инвазивным методам диагностики хеликобактериоза, к которым относятся быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов слизистой желудка на предмет наличия *H. pylori*, ПЦР в биоптате [31].

Первичная диагностика хеликобактериоза с помощью указанных тестов может давать ложноотрицательные результаты при низкой плотности обсеменения слизистой оболочки бактерией, что часто имеет место на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибиотиков и препаратов висмута, а также при выраженном атрофическом гастрите. В таких случаях рекомендуется обязательная комбинация инвазивных методов с определением антител к *H. pylori* в сыворотке крови [33].

Контроль эрадикации, в зависимости от используемых тестов, должен проводиться не ранее чем через 4–6 нед после окончания курса эрадикационной терапии. Предпочтение следует отдавать уреазному дыхательному тесту и определению антигена *H. pylori* в кале методом ИФА. При недоступности этих неинвазивных методов следует повторить гистологическое исследование и быстрый уреазный тест [31].

Лечение хронического хеликобактерного гастрита

Лечение хронического хеликобактерного гастрита предполагает проведение эрадикационной терапии, целью которой является полное уничтожение *H. pylori* в желудке и ДПК. Необходимость лечения хеликобактериоза у таких пациентов связана с профилактикой некардиального рака желудка и язвенной болезни, так как большинство больных гастритом не предъявляют каких-либо жалоб. Только эрадикация *H. pylori* позволяет добиться регресса явлений воспаления, а также предотвратить развитие или прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки [22, 31].

Следует отметить, что длительная монотерапия хронического хеликобактерного гастрита ИПП недопустима. Стойкое подавление кислотной продукции способствует перемещению *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка и развитию там выраженного воспаления. Создаются предпосылки для изменения топографии гастрита. Преимущественно антральный гастрит переходит в пангастрит. У таких пациентов увеличивается вероятность развития атрофии слизистой оболочки тела желудка, по сути, ятрогенного атрофического гастрита [6, 31].

В рекомендациях III Маастрихтского консенсуса в ряду абсолютных показаний для назначения антихеликобактерной терапии фигурирует только атрофический гастрит. В то же время составители авторитетных международных руководств подчеркивают, что оптимальным все-таки является проведение терапии до развития атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки, еще на стадии неатрофического (поверхностного) гастрита. Настоятельно рекомендуется эрадикация у близких кровных родственников больных раком желудка [15, 21, 31].

Современная антихеликобактерная терапия базируется на стандартных схемах на основе ИПП и висмута трикалия дицитрата («Де-Нол»). Рекомендации Третьего Маастрихтского консенсуса по лечению инфекции *H. pylori* выделяют схемы терапии первой и второй линии. Активно обсуждаются варианты схем третьей линии (терапия «спасения»), которые могут применяться после двух неудачных попыток эрадикации [31].

Лечение начинают с тройной схемы первой линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в день и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в день. Длительность терапии рекомендовано пролонгировать с 7 до 14 дней, что достоверно повышает эффективность эрадикации. Применение тройных схем с включением метронидазола абсолютно неоправданно, так как критический порог резис-

тентности *H. pylori* к этому антибиотику (40 %) в России уже давно преодолен.

Значительно ограничивает перспективы тройной терапии первой линии быстрый рост устойчивости пилорического хеликобактера к кларитромицину.

Основными причинами роста числа антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* являются: увеличение количества пациентов, получающих неадекватную антихеликобактерную терапию, низкие дозы антибиотиков в схемах эрадикации, короткие курсы лечения, неправильная комбинация препаратов и бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных средств по другим показаниям [5, 31].

Многоцентровые исследования по определению резистентности *H. pylori* к кларитромицину, проведенные в странах Европейского региона, выявили ее наличие в 21–28 % случаев у взрослых и в 24 % случаев у детей [23, 32]. В России постепенно складывается такая же неблагоприятная ситуация. В 2006 году в Москве у взрослого населения и в Санкт-Петербурге у детей резистентные штаммы выявлялись у 19,3 % и 28 % обследованных [9, 10]. К 2009 г. в Санкт-Петербурге у взрослых пациентов их доля возросла до 40–66 % [2, 4].

Рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину ведет к неуклонному снижению эффективности стандартной тройной терапии первой линии на основе кларитромицина. По данным как российских, так и зарубежных клинических исследований этот показатель уже составляет 55–61 % [3, 30].

Как эффективную альтернативу тройной терапии III Маастрихтский консенсус в качестве первой линии эрадикации рекомендует стандартную четырехкомпонентную схему на основе висмута: висмута трикалия дицитрат («Де-Нол») по 120 мг 4 раза в день, ИПП в стандартной дозе 2 раза в день, тетрацилин в дозе 500 мг четыре раза в день и метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Следует подчеркнуть, что применение препарата висмута позволяет преодолеть резистентность пилорического хеликобактера к метронидазолу [31].

Такой вариант эрадикации является предпочтительным при высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе (выше 20 %), наличии в анамнезе у пациента аллергических реакций на кларитромицин, амоксициллин или другие антибиотики из их групп, а также при предшествующем приеме макролидов по другим показаниям.

В нашей стране в качестве терапии первой линии используется трехкомпонентная схема с

включением висмута трикалия дицитрата в дозе 120 мг 4 раза в сутки, амоксицилина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Данная комбинация особенно подходит пациентам с хроническим атрофическим гастритом при отсутствии какой-либо клинической симптоматики. У таких больных нет необходимости в быстром подавлении продукции соляной кислоты, и эти схемы могут оказаться оптимальными по соотношению стоимость/эффективность [6, 14].

Если после проведения тройной антихеликобактерной терапии первой линии лечение оказалось неэффективным (отсутствие эрадикации *H. pylori* через 6 нед после полной отмены антибиотиков и антисекреторных препаратов) в соответствии с Маастрихтскими рекомендациями в качестве схемы второй линии назначается квадротерапия на основе висмута трикалия дицитрата сроком на 10 дней. Замена в данной схеме метронидазола на фуразолидон не снижает эффективности лечения [35].

В том случае, если квадротерапия применялась на первом этапе, могут использоваться альтернативные тройные схемы второй линии, включающие ИПП в стандартной дозе и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в день в комбинации с тетрациклином (500 мг четыре раза в день) или фуразолидоном (200 мг 2 раза в день) [31].

В целом, с ростом устойчивости *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам, ведущую роль в схемах первой и второй линии эрадикации начинает играть висмута трикалия дицитрат («Де-Нол»), что связано с наличием у него целого ряда уникальных свойств.

Висмута трикалия дицитрат обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori* среди всех препаратов висмута. «Де-Нол» хорошо растворяется в водной среде желудочного сока и способен сохранять высокую активность при любом уровне желудочной секреции. Он легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет уничтожать бактерии, находящиеся внутриклеточно. Важным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута [18, 29].

Антихеликобактерный эффект «Де-Нола» имеет комплексный характер и обусловлен целым рядом механизмов [7, 8, 29]:

- преципитация на мембране *H. pylori* с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма;
- подавление адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам;
- подавление подвижности *H. pylori*;

- действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- синергизм в отношении *H. pylori* с другими антибиотиками (метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, фуразолидон).

Последние данные по применению висмута трикалия дицитрата в качестве средства антихеликобактерной терапии были получены в ходе недавнего исследования, целью которого была оценка эффективности модифицированной 7- и 14-дневной тройной схемы первой линии. К стандартной комбинации, включавшей омепразол, кларитромицин и амоксициллин, был добавлен висмута трикалия дицитрат в дозе 240 мг 2 раза в сутки. Перед началом лечения определяли чувствительность *H. pylori* к антибиотикам.

Результаты исследования оказались многообещающими. 14-дневный режим терапии продемонстрировал достоверно большую эффективность, чем 7-дневный. В первом случае эрадикация была достигнута у 93,7 % пациентов, тогда как во втором лишь у 80 % больных. При наличии резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* лечение оказалось успешным у 84,6 % лиц, прошедших двухнедельный курс лечения, и только в 36,3 % случаев при применении 7-дневного режима, что свидетельствует о возможности преодоления устойчивости бактерии к кларитромицину на фоне использования препарата висмута [34].

Указанная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими российскими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза [14].

Таким образом, широкое применение висмута трикалия дицитрата дает в будущем реальный шанс компенсировать отсутствие новых высокоактивных в отношении *H. pylori* антибактериальных средств. Модифицированная 14-дневная схема с включением данного препарата, по-видимому, может успешно назначаться в качестве терапии первой линии даже в регионах с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов бактерии. Такая стратегия позволит значительно снизить уровень устойчивости пилорического хеликобактера к используемым в настоящее время антибиотикам и сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии [28].

Кроме антибактериального эффекта, висмута трикалия дицитрат оказывает выраженное цитопротективное действие. Препарат создает на поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от

воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Причем ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия [1, 11, 26].

«Де-Нол» почти не влияет на базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и серьезно не нарушает физиологию желудка. Это особенно важно для пациентов с атрофией слизистой оболочки на фоне выраженного воспаления. Дополнительная супрессия кислотной продукции при приеме ИПП в такой ситуации может запустить дифференцировку кишечного эпителия и развитие кишечной метаплазии.

Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина E₂ и повышает качество гидрофобного слоя желудочной слизи, вырабатываемой поверхностным эпителием. Увеличение продукции простагландина E₂ потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса. Препарат оказывает противовоспалительное действие, препятствует деградации слизистого слоя, предохраняет от разрушения и фиксирует в области повреждений эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов [7, 8, 11].

Доказан выраженный антиоксидантный эффект солей висмута, подавляющих перекисное окисление липидов и защищающих ДНК от воздействия активных форм кислорода. На этом фоне снижается риск возникновения мутаций в клетках эпителия, служащих основой для начала опухолевого роста [18].

Положительной стороной применения «Де-Нола» является низкая биодоступность. При курсовом приеме данного препарата в течение 1 мес его концентрация в крови составляет 50 мкг/л, а в желудочном соке — 100 мг/л, что практически исключает проявление системных эффектов висмута.

В случае неудачи второй линии терапии возможны два варианта действий [36]:

- проведение эмпирической терапии «спасения» (третья линия);
- подбор препаратов в зависимости от результатов определения чувствительности *H. pylori* ко всем антибиотикам, используемым в схемах эрадикации.

На сегодняшний день в России наиболее оправданно применение двух потенциальных вариантов 10-дневной терапии «спасения». К ИПП (стандартная дозировка 2 раза в день) и амокси-

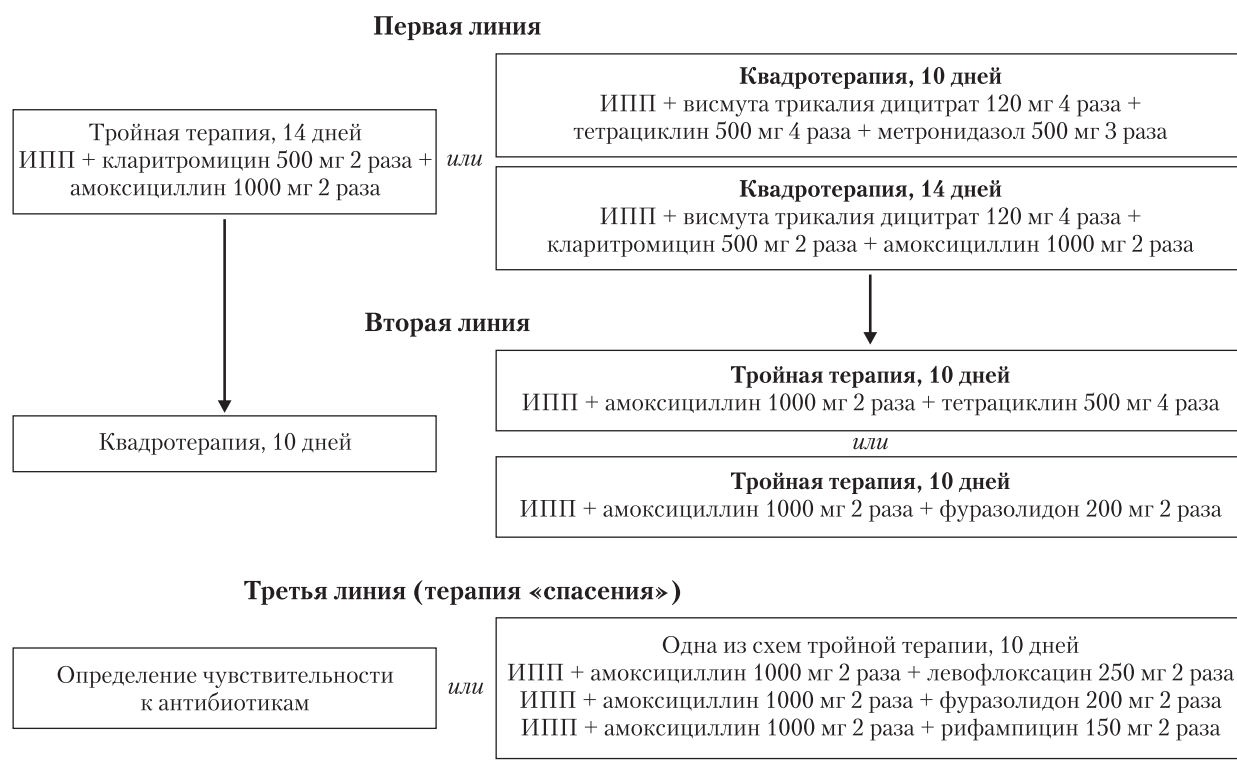


Рисунок. Алгоритм выбора схемы антихеликобактерной терапии
Во всех схемах ИПП назначаются в стандартной дозе два раза в сутки.

циллин (1000 мг 2 раза в день) добавляется левофлоксацин (250 мг 2 раза в день) либо фуразолидон (200 мг 2 раза в день) [36].

Эффективность индивидуального подбора антибиотиков в зависимости от чувствительности к ним *H. pylori* иллюстрируется результатами применения 7-дневной схемы третьей линии в составе висмута трикалия дицитрата, эзомепразола, доксицилина и амоксицилина. Даже в случае выявления штаммов с резистентностью к нескольким антибактериальным препаратам эрадикация была достигнута в 91 % случаев [20].

Общий алгоритм антихеликобактерной терапии представлен на рисунке.

Несмотря на то, что элиминация *H. pylori* приводит к постепенной редукции явлений воспаления и нормализации процессов обновления эпителиоцитов, у значительной части пациентов сохраняется эксхеликобактерный гастрит, морфологической основой которого служит мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Его длительная персистенция создает условия для прогрессирования структурных изменений в постэрадикационный период даже при отсутствии инфекционного фактора [12].

В такой ситуации патогенетически обоснованной является пролонгация курса лечения *H. pylori* с назначением монотерапии препаратом «Де-Нол» по 120 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед. Благодаря своим цитопротективным и антиоксидантным свойствам висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии.

В целом у пациентов с хроническим гастритом успешная эрадикация *H. pylori* позволяет добиться регресса воспалительной инфильтрации и восстановления нормальной морфологической структуры слизистой оболочки желудка. При наличии атрофии и метаплазии устранение инфекционного агента дает возможность остановить дальнейшее прогрессирование данных предраковых изменений, а в ряде случаев — достичь обратного развития атрофии. Учитывая, что хеликобактерный гастрит, особенно при наличии атрофических изменений, значительно повышает риск развития рака желудка, лечение инфекции *H. pylori* с последующим курсовым применением висмута трикалия дицитрата служит важнейшей мерой профилактики этого широко распространенного онкологического заболевания.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5 (репринт).— С. 1—5.
2. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 5.— С. 73—76.
3. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 6.— С. 116—121.
4. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер.— 2008.— № 2 (приложение 1).— С. 18—19.
5. Захарова Н.В. Пути повышения эффективности и безопасности схем эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 45—51.
6. Ивашкин В.Т., Шетгулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: Пособие для врачей.— М., 2009.— 24 с.
7. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз.— М.: Медпрактика-М, 2003.— 412 с.
8. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 12—16.
9. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопр. совр. педиатрии.— 2006.— № 5.— С. 46—50.
10. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клин. мед.— 2006.— Т. 14.— С. 39—46.
11. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 5.— С. 75—80.
12. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* // Consilium medicum.— 2008.— № 8.— С. 15—20.
13. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2008.— № 5.— С. 4—11.
14. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2010.— № 5.— С. 113—118.
15. Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection // Gastroenterology.— 2008.— Vol. 134.— P. 306—323.
16. Asaka M., Kato M., Takahashi S. et al. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection in Japan: 2009 Revised Edition // *Helicobacter*.— 2010.— Vol. 15.— P. 1—20.
17. Axon A.T.R. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion // *Adv. Med. Sci.*— 2007.— Vol. 52.— P. 55—60.
18. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.*— 1999.— Vol. 44.— P. 2419—2428.
19. Bianchi R., Dajani E., Casler J. Gastric anti-ulcer and antisecretory effects of bismuth salts in the rat. // *Pharmacologist*.— 1980.— Vol. 22.— P. 168A.
20. Cammarota G., Martino A., Pirozzi G. et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 19.— P. 789—795.
21. Chey W.D., Wong B.C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 1808—1825.
22. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 133.— P. 659—672.
23. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2007.— Vol. 59.— P. 783—785.
24. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994 // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1996.— Vol. 20.— P. 1161—1181.
25. El-Zimaity H. Gastritis and Gastric Atrophy // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 24.— P. 682—686.
26. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // *Dig. Dis. Sci.*— 2004.— Vol. 49.— P. 370—378.
27. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2006.— Vol. 19.— P. 449—490.
28. Malfertheiner P. Bismuth Improves PPI-based Triple Therapy for *H. pylori* Eradication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 7.— P. 538—539.
29. Malfertheiner P., Nilius M. Bismuth preparations // Goodwin C. & Worsley B. (eds): *Helicobacter pylori. Biology and Clinical practice*.— Boca Raton, CRC Press, 1993.— P. 351—364.
30. Malfertheiner P., Megraud F. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology*.— 2010.— Vol. 138 (suppl. 1).— P. S-33.
31. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report // *Gut*.— 2007.— Vol. 56.— P. 772—781.
32. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut*.— 2004.— Vol. 53.— P. 1374—1384.
33. Selgrad M., Kandulski A., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*: Diagnosis and Treatment // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 25.— P. 549—556.
34. 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.— P. 233—238.
35. Treiber G., Ammon S., Malfertheiner P., Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures // *Helicobacter*.— 2002.— Vol. 7.— P. 225—231.
36. Vakil N., Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 133.— P. 985—1001.
37. Wilson K.T., Crabtree J.E. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 133.— P. 288—308.