

Голубкина Е.В.<sup>1</sup>, Сорокин В.М.<sup>2</sup>, Камнева Н.В.<sup>1</sup>, Умерова А.Р.<sup>1</sup>

## Отдаленные результаты антихеликобактерной терапии – генотипирование методом VNTR

1 - ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань; 2 - ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.

Golubkina E.V., Sorokin V. M., Kamneva N.V., Umerova A.R.

### Remote results of anti-Helicobacter therapy – genotypes assayed by VNTR-method

#### Резюме

В исследовании участвовали пациенты, у которых при первой эндоскопии выявлялся Нр; больные с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) получали антихеликобактерную терапию по Маастрихт-4 (АХТ), а пациенты с ремиссией хронического гастрита (ХГ) - симптоматическую терапию «по требованию». Повторные эндоскопии с биопсией проводились у больных ЯБ сразу после курса АХТ и через 1-1,5 месяца поддерживающей терапии, а у пациентов с ХГ - только через 1-1,5 месяца. Генотипирование штаммов Нр проводилось методом VNTR; статистическая оценка по Уилкоксоу. Структура бактериологической картины (сохранение штамма, смена штамма, эрадикация и «непонятно») в группе ХГ не имела достоверного различия с исходным выявлением у всех пациентов Нр (1-1,5 месяца терапия «по требованию»). В группе ЯБ достоверное различие выявлялось сразу после АХТ и через 1-1,5 месяца поддерживающей терапии; причём, число больных с эрадикацией выросло с одной трети до половины группы, что говорит об отдалённом влиянии АХТ, - как и то, что не сохранилось ни одного исходного штамма.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, VNTR

#### Summary

*Hp*-infection at primary endoscopy was the condition of including the patient into the trial; the patients with acute stomach or duodenal ulcer (U) were treated according to Maastricht-4 (M-4) and the patients with gastritis (remission) were recommended symptomatic therapy "on demand". Endoscopy with biopsy were carried out repeatedly in U-patients twice – just after M-4 and after further 1-1,5 months of maintaining therapy; in patients with gastritis – only once after 1-1,5 months. Genotypes of *Hp* were assayed by VNTR-method; statistics – Wilcoxon rank test. Gastritis: after 1-1,5 months of symptomatic therapy "on demand" the structure of bacteriological response (conservation of strain, change of strain, eradication or "not clear") does not differ from initial colonization of all the patients. The group of U-patients demonstrated the difference between the initial total colonization and the structure of bacteriological response after M-4 and after further 1-1,5 months; the number of cases with eradication increased from one third up to half of the group, and not a one of initial strains of *Hp* has conserved - the facts that favor the remote influence of M-4.

**Key-words:** *Helicobacter pylori*, gastro-duodenal ulcer, gastritis, VNTR

#### Введение

Причинами снижения эффективности эрадикационной терапии в наши дни является резистентность *Helicobacter pylori* (Нр) к используемым препаратам [1; 2], персестрирование высокопатогенных штаммов, содержащих ген *cag A* [3], а также мутации бактериальной хромосомы, меняющие фенотип бактерии; определение генетических механизмов устойчивости Нр к антибиотикам является перспективным [4 Wu W., et al., 2012].

В России с 2013 году рекомендации (Маастрихт – 4) являются обязательными стандартами лечения всех групп больных с колонизацией в слизистой оболочки

желудка (СОЖ) Нр [5 Стандарты диагностики...]. Современный уровень успешной эрадикации у больных язвенной болезнью колеблется, по разным сведениям, от 40 до 70% [6; В.М. Сорокин с соавт., 2011, 7 Лазебник Л.Б. и соавт. 2010; 8 Циммерман Я.С., 2015], в то же время, наиболее часто используемые методы диагностики Нр не являются точными [9 Маев И.В. с соавт., 2013]. Публикации содержат многочисленные сведения по эрадикации Нр с использованием различных модификаций антихеликобактерной терапии (АХТ) [10 Барышникова 53-2012, 11. Гидактова 74-2012, 12 Маев112-2012, 13 Прохорова 90-2014, 14 Хамрабаева 105-2014, 15 Эйль-

барт 111-2014, 16 Старостин Модифицированная-2015, 17 Старостин Направленная-2015), однако, понятие эрадикации чаще характеризует состояние через несколько дней после проведения терапии или сроки контроля не конкретизируются [10 Барышникова 53-2012, 13 Прохорова 90-2014, 18. Трусова 99-2014, 111-2014, 19. Салимов 106, 20 Старостин Антихеликоб тер.-2015]. В доступной литературе мы не встретили работ, посвящённых «долгосрочной судьбе» хеликобактерии после курса АХТ: что с бактерией происходит, если она не уничтожена? Тот же штам мы определяем в динамике или другой? Возможно, после стандартной терапии I линии уже нет *сag A* гена? Если подходить индивидуально и анализировать каждый штам, то картина становится более понятной, что, в конечном счёте – при дальнейшем обобщении результатов, – может влиять на точность выбора схемы лечения. Повторная колонизация *Нр* происходит посредством двух различных механизмов: реинфекции и рецидивирования. Соответственно, при рецидивировании возбудителя выделяемые штаммы будут иметь одинаковый генотип, тогда как при реинфекции будут выделяться штаммы с другими генотипами [21. Водопьянов с соавт., 2010; 6. Сорокин с соавт., 2011; 22. Sorokin V. et al., 2012]. Подтверждением факта реинфекции является наличие геномных различий между прежним и новым штаммами *Нр*; одним из универсальных методов молекулярного генотипирования является определение вариабельных тандемных повторов того или иного локуса (VNTR-анализ: variable number tandem repeats analysis); важной особенностью VNTR-локусов является их наследование.

## Материалы и методы

Набор больных ХГ, ЯБДК и ЯБЖ проводился рандомизированно, по мере поступления больных в стационар и обращении амбулаторно с последующим проведением ЭГДС (I исследование со взятием биоптата слизистой оболочки желудка); больным, у которых экспресс-методом выявлялся *Нр*, и которые не имели выраженной сопутствующей патологии, предлагалось участвовать в исследовании, что предполагало проведение АХТ (как часть комплексной терапии) и контрольные ЭГДС сразу после АХТ и спустя 1,5-2 мес. после таковой. В процессе набора больных сформировались две группы: в одну вошли больные с язвенным анамнезом и выраженной клинической симптоматикой, которые поступали для стационарного лечения с диагнозом «обострение ЯБЖ и ЯБДК»; во вторую группу вошли больные с минимальной симптоматикой, с ХГ в анамнезе или без гастроэнтерологического анамнеза, которые обратились амбулаторно и которым выставлялись диагнозы нестойкой ремиссии или обострения ХГ. Больные первой группы (ЯБ) получали в стационаре комплексную терапию I линии в стандарте Маастрихт-4, им проводилась контрольная ЭГДС перед выпиской (II исследование со взятием биоптата) и было рекомендовано обратиться через 1,5-2 мес. для проведения III исследования (со взятием биоптата); в этой группе часть больных выпала из наблюдения по причине неязвы на III исследование. Больные, образовавшие вто-

рую группу (ХГ), отказывались от проведения АХТ, но, в основном, соглашались прийти на повторную ЭГДС (II исследование со взятием биопсии) через 1,5-2 мес.; при опросе через 1,5-2 мес. выяснялось, что эти больные за данный период времени принимали симптоматическое лечение («по требованию») (обезболивающие, спазмолитики — при болях; ИПП — при изжоге); часть больных этой группы также выпала из наблюдения по причине неязвы, в данном случае, на II исследование. Набор больных в обе группы был остановлен, когда число больных в каждой группе достигло 12 человек, т.е. всего удалось отследить 24 больных; выпавшие из наблюдения больные составили 29 человек, т.е. исследование остановили, когда число выпавших стало превышать число тех, кого удалось отследить; группы по 12 человек были достаточными для анализа непараметрическими методами медицинской статистики.

Каждая процедура ЭГДС сопровождалась взятием биопсии из антрального отдела желудка и измерением pH (в антральном отделе и в теле желудка), что позволяло уточнить диагноз и корректировать терапию. Гастробиоптаты сохранялись в консервирующем растворе при  $-20^{\circ}\text{C}$ , а затем использовались для анализа генома *Нр* методом VNTR и для определения наличия *сagA* гена. Генотипирование проводилось по четырём локусам (A, D, E F), однако, оно не всегда было успешным; одновременное проводимое определение *сagA* гена позволяло утверждать, что смена штамма произошла, в случае когда штамм не типировался, но по *сagA* гену выявлялось различие с исходным штаммом; если же штамм не типировался, но различие по *сagA* гену не выявлялось (*сagA* ген продолжал присутствовать или, наоборот, снова не выявлялся), то утверждать, что произошла смена штамма было нельзя (категория «непонятно» при обобщении результатов).

Статистическая обработка проводилась в программе «Биостатистика v.4.03» с использованием критерия Уилкоксона; различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена динамика персистенции штаммов *Нр* у больных ХГ со слабо выраженной клинической картиной (в большинстве случаев, с повышенной кислотностью), которые на протяжении 1,5-2 мес. между исследованиями принимали только симптоматическую терапию «по требованию». Результаты характеризовались как «сохранение штамма», «смена штамма», «эрадикация» (в данном случае, самопроизвольная, без предшествующей АХТ) и «непонятно» (см. выше). В обобщённых результатах превалировало сохранение штамма (4 случая), но отмечалась и эрадикация (3 случая), и смена штамма (2 случая).

В таблице 2 представлена динамика персистенции штаммов *Нр* у больных с обострением ЯБ, причём отдельно показана бактериологическая картина сразу после лечения (по Маастрихт-4) и через 1,5-2 мес. после выписки на поддерживающей терапии. Результаты характеризовались так же как и оценке ХГ. Обращает внимание

**Таблица 1. Определение штаммов *Helicobacter pylori* у больных гастритами; I исследование — до лечения, II исследование — через 1,5-2 мес. симптоматической терапии «по требованию», амбулаторно.**

№	I исследование		II исследование		Результаты
	VNTR	cagA	VNTR	cagA	
1	A3 D22 E5 F3	+++	не типруется	+	непонятно
2	A5 D17 E4 F4	+++	A5 D17 E4 F4	+++	сохранение штамма
3	A4 D20 E3 F2	0	A4 D20 E3 F2	0	сохранение штамма
4	A5 D23 E17F4	+++	Hp отсутствует	0	эрадикация
5	не типруется	+	A3 D20 E6 F3	0	смена штамма
6	A4 D20 E5 F3	+++	A4 D20 E5 F3	+++	сохранение штамма
7	A4 D22 E4 F99	0	не типруется	0	непонятно
8	не типруется	0	не типруется	0	непонятно
9	не типруется	0	A7 D29 E3 F0	+++	смена штамма
10	A3 D15 E4 F4	0	A3 D15 E4 F4	0	сохранение штамма
11	A5 D17 E3 F3	+++	Hp отсутствует	0	эрадикация
12	A5 D46 E3 F6	0	Hp отсутствует	0	эрадикация
Обобщение результатов					сохранение штамма 4 смена штамма 2 эрадикация 3 непонятно 3

**Таблица 2. Определение штаммов *Helicobacter pylori* у больных ЯБДК и ЯБЖ; I исследование — до лечения, II исследование — сразу после лечения (по Маастрихт-3) в стационаре, III исследование — через 1,5-2 мес. после выписки из стационара на поддерживающей терапии.**

№	I исследование		II исследование		Результаты	III исследование		Результаты
	VNTR	cagA	VNTR	cagA		VNTR	cagA	
1	A3 D6 E3 F4	+++	Hp отсутствует	0	эрадикация	не типруется	0	смена штамма
2	A3 D99 E6 F4	+++	Hp отсутствует	0	эрадикация	A3 D99 E20 F4	+++	смена штамма
	A3 D99 E14 F4							
3	A4 D10 E10 F3	+++	A4 D10 E10 F3	+++	сохранение штамма	не типруется	+	непонятно
4	A4 D99 E2 F4	+++	F4 D17 T2 F4	+++	смена штамма	Hp отсутствует	0	эрадикация
5	A4 D15 E6 F2	+++	Hp отсутствует	0	эрадикация	не типруется	+	непонятно
6	A2 D24 T3 F4	+++	A2 D24 T3 F4	+++	сохранение штамма	Hp отсутствует	0	эрадикация
7	A4 D19 E4 F5	+++	A4 D19 E4 F5	+++	сохранение штамма	Hp отсутствует	0	эрадикация
8	не типруется	+	не типруется	+	непонятно	F5 D27 E4 F4	0	смена штамма
9	F4 D23 E6 F4	+++	не типруется	+	непонятно	Hp отсутствует	0	эрадикация
10	H3 D21 E4 F3	+++	не типруется	0	смена штамма	не типруется	0	непонятно
11	не типруется	0	Hp отсутствует	0	эрадикация	Hp отсутствует	0	эрадикация
12	A4 D22 E4 F99	0	не типруется	0	непонятно	Hp отсутствует	0	эрадикация
Обобщение результатов		сохранение штамма 3 смена штамма 2 эрадикация 4 непонятно 3			Обобщение результатов		сохранение штамма 0 смена штамма 3 эрадикация 6 непонятно 3	

то, что эрадикация после проведенной АХТ имела место только у одной трети больных (4 случая, т. к. оценка «непонятно» подразумевает выявление хеликобактера),

однако спустя 1,5-2 мес поддерживающей терапии выявилось отсутствие Hp у половины больных (6 случаев), но только у одного больного этот результат зафиксирован

Таблица 3. Различия внутри групп по близким и отдалённым результатам лечения; исходно (I исследование) все больные инфицированы хеликобактером; «обобщения результатов» II и III исследований (см. Таблицы 1 и 2) сравниваются с исходным тотальным инфицированием.

Сравнение по результатам лечения			Критерий*
Гастриты, исследование (до лечения)	I	Гастриты, II исследование (через 1,5-2 мес. симптоматической терапии «по требованию», амбулаторно)	$W = 24,0$ $p > 0,054$
ЯБДК и ЯБЖ, исследование (до лечения)	I	ЯБДК и ЯБЖ, II исследование (сразу после терапии по Маастрихт-3, в стационаре)	$W = 33,0$ $p < 0,054$
ЯБДК и ЯБЖ, исследование (до лечения)	I	ЯБДК и ЯБЖ, III исследование (через 1,5-2 мес. после выписки из стационара на поддерживающей терапии)	$W = 57,0$ $p < 0,052$

\*  $W$  – критерий Уилкоксона,  $p$  – вероятность отсутствия различий.

дважды (№11). Следовательно, эрадикацию, выявляемую на отдалённых сроках лечения, трудно связывать с прямым воздействием АХТ. Тем не менее, результатом воздействия этой терапии, - возможно, косвенным, - может рассматриваться отсутствие случаев сохранения исходного штамма Нр через 1,5-2 мес. поддерживающей терапии. Этот факт может подтверждаться и тем, что в случае ХГ, - симптоматическая терапия которых весьма близка к поддерживающей терапии для больных ЯБ, - сохранение исходного штамма не было редкостью.

В таблице 3 показано, есть ли достоверные различия по бактериологической картине до и после лечения у больных ХГ и ЯБ (на ранних и отдалённых этапах контроля). Структура изменения (сохранение штамма, смена штамма, эрадикация и «непонятно») сравнивалась с исходной картиной, где у каждого больного выявлялся Нр. В группе ХГ симптоматическое лечение «по требованию» в течение 1,5-2 мес. не выявило достоверного различия до и после лечения ( $p > 0,054$ ), зато в группе ЯБ достоверное различие выявилось как на этапе выписки из стационара ( $p < 0,054$ ), так и через 1,5-2 мес. поддерживающей терапии после выписки ( $p < 0,052$ ). Таким образом, можно утверждать, что несмотря на то, что эрадикация после проведённой АХТ не была тотальной как при выписке из стационара, так и через 1,5-2 мес. поддерживающей терапии, число больных с эрадикацией Нр выросло с одной трети группы (4 человека при выписке) до половины группы (6 человек через 1,5-2 мес.). Кроме того, стало возможно говорить об отдалённом влиянии АХТ, так как через 1,5-2 мес. после выписки не удалось выявить ни одного сохранившегося исходного штамма; в контраст к этому, при ХГ, - когда антибактериальная не была проведена из-за отказа больных и отсутствии выраженного обострения, - сохранение штамма через 1,5-2 мес. превалировало (4 человека из 12).

Для контроля эрадикации требуется как минимум 28 дней после проведённой АХТ [23. Yuan Y., et al., 2013]. В литературе встречаются работы по динамическому наблюдению больных через 2, 4, 8 недель и 6 месяцев после АХТ с целью оценки качества лечения [10, 12, 14.]. Так, спустя 2 недели от начала АХТ Нр не был обнаружен в

62% случаев; а к 30 дню – отсутствовал у 39% больных; через 6 месяцев – не определялся у 89% (!) пациентов [23]. По другим данным, через 4 недели после прекращения проведения антихеликобактерного режима, у больных ХГ эрадикация была отмечена в 85% случаев, у больных хроническим гастродуоденитом – в 85% случаев, ЯБДК – в 89%, ЯБЖ – в 82% случаев [27]. Отмечено также, что через 4 недели эффективность эрадикации у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка в зависимости от особенности схемы и сроков лечения, составила от 95,2% до 71,8% [12]; а через 4-8 недель после АХТ у больных ЯБДК эффективность эрадикации отмечалась в 96,3% [14]. Приводятся данные по результатам АХТ в динамике на основании морфологических исследований гастробиоптатов: так, через год после успешной эрадикации у больных с ЯБДК наблюдалось статистически значимое стихание воспаления СОЖ, т.е. уменьшение полиморфноядерной (на 42,6%), мононуклеарной (на 29,3%) инфильтрации и количества лимфоцитарных фолликулов (в 16,8 раза); атрофия СОЖ уменьшилась на 47,8%; статистически значимых изменений признаков воспаления тела СОЖ через год после эрадикации Н. руоги не произошло; в группе больных, у которых не удалось достичь эрадикации, через год после лечения сохранялись признаки воспаления СОЖ и атрофические изменения [24. Пиманов С.И. с соавт., 2006]. Более поздние данные тех же авторов свидетельствуют о том, что через 3—7 лет после АХТ у больных ЯБДК (после успешной эрадикации) в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка снижалась активность воспаления и выраженность хронического воспаления, уменьшалось количество лимфоидных фолликулов и выраженность атрофии желез. В группе больных с неуспешной эрадикацией так же статистически значимо снижалась активность воспаления в антральном отделе желудка [25. Пиманов С.И., 2011]. Есть данные, что контроль эрадикации через 4-6 недель проводят 74% врачей, через 6 месяцев – 17%, а 23% терапевтов ориентируются только на клиническую динамику [26]. Однако, важно исследовать, как меняется хроническая инфекция Нр – что превалирует, реинфекция или рецидивирование, - как сказываются схемы

лечения на штамм? Нужно продолжать именно позднее выявление Hp (с определением, есть вирулентный *saG A* ген или нет?). Тогда мы лучше сможем представить, как эволюционирует колонизация слизистой оболочки желудка. В наших ранних исследованиях по выявлению микробных тел Hp и *saG A* гена хеликобактерий через 4-6 недель после АХТ (на постгоспитальном этапе на фоне приема омепразола) отмечалось, что микробные тела Hp и присутствие *saG A* гена как в группе пациентов регулярно принимавших омепразол так и в группе больных нерегулярно принимавших омепразол обнаруживались чаще, но различия не были статистически достоверными [28 Камнева Е.В., 2010; 29 Камнева Е.В., 2011; 30 Ламберт].

В наших настоящих исследованиях у больных с ХГ результаты характеризовались как «сохранение штамма», «смена штамма», «эрадикация» (в данном случае, самопроизвольная, без предшествующей АХТ) и «непонятно». В обобщенных результатах превалировало сохранение штамма (4 случая), но отмечалась и эрадикация (3 случая), и смена штамма (2 случая). У больных с обостренным ЯБ эрадикация после проведенной антихеликобактерной терапии имела место только у одной трети больных (4 случая, т. к. оценка «непонятно» подразумевает выявление хеликобактера), однако спустя 1,5-2 мес поддерживающей терапии (антациды, спазмолитики) выявилось отсутствие Hp у половины больных (6 случаев), но только у одного больного этот результат зафиксирован дважды (№11). Следовательно, эрадикацию, выявляемую на отдаленных сроках лечения, трудно связывать с прямым воздействием АХТ. Тем не менее, результатом воз-

действия этой терапии, - возможно, косвенным, - может рассматриваться отсутствие случаев сохранения исходного штамма Hp через 1,5-2 мес. поддерживающей терапии. Этот факт может подтверждаться и тем, что в случае ХГ, - симптоматическая терапия которых весьма близка к поддерживающей терапии для больных ЯБ (антациды, спазмолитики), - но АХТ перед ней не проводилась и сохранение исходного штамма не было редкостью.

## Заключение

Нужно отметить, что именно метод VNTR позволил оценить, каков удельный вес «сохранения штамма» и «смены штамма», тогда как без этой методики можно было описывать результаты, в основном, в терминах эрадикации или персистирования Hp (кроме случаев, когда маркером смены штамма выступает *saG A* ген). ■

*Голубкина Е.В., к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань; Сорокин В.М., к.б.н., ст.н.с., лаб. туляремии, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону; Камнева Н.В., д.м.н., доцент кафедры преподавания внутренних болезней, ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань; Умерова А.Р., д.м.н., заведующий кафедрой клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань; Автор, ответственный за переписку - Голубкина Елена Вадимовна. 414000 г. Астрахань, улица Ленина, д.5, кв.2, тел. сот. 8-903-321-10-22, kamnevuy@mail.ru*

## Литература:

1. Horiki N., F. Omata, M. Uemura et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009; 14:86-90.
2. Megraud, F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53:1374-84.
3. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Барышникова И.В. Пути повышения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*; 2010. № 2-3. С. 6-7.
4. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012. 2012: 723183. Published online 2012 Jul 5. doi: 10.1155/2012/723183.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение) // XIII съезд НОГР. 12 марта 2013.
6. Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О. Применение VNTR – генотипирования для анализа клинических изолятов *Helicobacter pylori*. *Здравоохранение РФ*. 2011; 5. 45-46.
7. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. и соавт. *Helicobacter pylori*: распространённость, диагностика, лечение Эксперим. и клин. Гастроэнтерология. 2010; 2. 3-7.
8. Циммерман, Я.С. *Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.*
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Айвазов Р.А. и соавт. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter* Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. 9 (1). 64-57.
10. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П. Эффективность использования нифурателя в схемах антихеликобактерной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 40. Мат-лы 18 Российской гастроэнтерологической недели*. 2012. Т. XXII. 5. С. 17.
11. Гидаятова Л.А., Гидаятов А.А., Алиханова И.Ч. и соавт. Опыт применения нифуроксазида в лечении *Helicobacter pylori* – ассоциированной язвенной болезни 12-ти перстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 40. Мат-лы 18 Российской гастроэн-*

- терологической недели. 2012. Т. XXII. 5. С. 23
12. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. Включение препарата висмута и эзомепразола в состав тройной схемы эрадикационной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 40. Мат-лы 18 Российской гастроэнтерологической недели. 2012. Т. XXI. 5. С. 32.*
  13. Прохорова Л.В., Щанова Н.О., Батуева О.Б., Петрова Э.М. Сравнительная характеристика осложнённых Нр – ассоциированных язв желудка и ДПК и эффективность последовательной схемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 44. Мат-лы Юбилейной 20 Российской гастроэнтерологической недели. 2014. Т. XXIV. 5. С. 26.*
  14. Хамрабаева Ф.И. К вопросу оптимизации эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 44. Мат-лы Юбилейной 20 Российской гастроэнтерологической недели. 2014. Т. XXIV. 5. С. 30.*
  15. Эйльбарт, В.Л. Некоторые вопросы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* при язвенной болезни и хронических гастритах. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 44. Мат-лы Юбилейной 20 Российской гастроэнтерологической недели. 2014. Т. XXIV. 5. С. 31.*
  16. Старостин, Б.Д. Модифицированная последовательная терапия / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 46) // Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 32.*
  17. Старостин, Б.Д. Направленная последовательная антихеликобактерная терапия / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 46) // Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 32.*
  18. Трусова Л.А., Лазуткина Е.Л., Сулова Ю.В., Бардов В.С. Эффективность применения рабепразола в сочетании с амоксициллином и фромилитам в лечении язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 44. Мат-лы Юбилейной 20 Российской гастроэнтерологической недели. 2014. Т. XXIV. 5. С. 28.*
  19. Салимов, Т.Г., Шамхалов З.М., Магалова Н.С. и соавт. Эффективность антихеликобактерной терапии в Азербайджане. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 46. Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. XXV. 5. С. 30.*
  20. Старостин, Б.Д. Антихеликобактерная терапия второй линии / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 46) // Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 31.*
  21. Водопьянов, А.С. Перспектива использования методов генотипирования в изучении хеликобактерной инфекции / А.С. Водопьянов, В.М. Сорокин, Э.В. Дудникова и соавт. // *Молекулярная диагностика -2010. Сб. тр. VII Всероссийской научно-практ. конф. – Москва. – 2010. – Т. IV. – С.291-293.*
  22. Sorokin, V M. Development of a multiple-locus variable number of tandem repeat analysis (MLVA) for *Helicobacter pylori* and its application to *Helicobacter pylori* isolates from Rostov region, Russia / V M Sorokin, R V Pisanov, E A Bereznyak, L A Prozorova // *Electron J. Biomed. – 2012. – №3. – P. 32-39*
  23. Белова О.Л., Белова И.М. Эффективность противоязвенной и эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 46) // Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 17.*
  24. Пиманов, С.И. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки / С.И. Пиманов, М.Е. Матвеев, А.В. Воропаева, Е.В. Махаренко // *Терапевтический архив. – 2006. – №2. – С. 26-31.*
  25. Пиманов, С.И. Динамика морфологических изменений слизистой оболочки желудка при оценке отдалённых результатов эрадикации *Helicobacter pylori* / С.И. Пиманов, Е.В. Махаренко, Ю. Крылов с соавт. // *Терапевтический архив. – 2011. – №1. – С. 19-23.*
  26. Чикунова М.В., Хлынов И.Б. Оценка критериев качества эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 46) // Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 35.*
  27. Старостин, Б.Д. Гибридная антихеликобактерная терапия / Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 46) // Мат-лы 21 Российской гастроэнтерологической недели. 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 31.*
  28. Камнева, Е.В. Фармакодинамика омепразола, назначенного после антихеликобактерной терапии / Е.В. Камнева, А.Р. Умерова, Б.Н. Левитан и соавт. // *Уральский медицинский журнал. – 2010. – №7 (72). – С. 73-75.*
  29. Камнева, Е.В. Диагностика хеликобактериоза, ассоциированного с *cagA* геном и фармакодинамика омепразола после эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: дисс. канд. мед. наук / Е.В. Камнева. – Астрахань, 2011. – 127с.
  30. Камнева Е.В. Генотипирование по *cag A* гену в клинике. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Germany.