

Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы

(Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Р.А. Абдулхаков³, О.П. Алексеева⁴, С.А. Алексеенко⁵, А.Ю. Барановский⁶, Е.К. Баранская¹, И.Л. Кляритская⁷, Н.В. Корочанская⁸, Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, М.Ф. Осипенко⁹, В.И. Симаненков¹⁰, Г.Н. Тарасова¹¹, А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов¹², А.А. Шептулин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

⁴ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 04.05.2018 / Received: 04.05.2018

***Helicobacter pylori* infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases**

(Literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018)

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², R.A. Abdulkhakov³, O.P. Alekseyeva⁴, S.A. Alekseyenko⁵, A.Yu. Baranovsky⁶, Ye.K. Baranskaya¹, I.L. Klyaritskaya⁷, N. V. Korochanskaya⁸, Yu.A. Kucheryavy², T.L. Lapina¹, M.F. Osipenko⁹, V.I. Simanenko¹⁰, G. N. Tarasova¹¹, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov¹², A.A. Sheptulin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Kazan state medical university, Kazan, the Russian Federation

⁴ Semashko Nizhny Novgorod regional hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ Far East state medical university, Khabarovsk, the Russian Federation

⁶ St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷ Georgiyevsky Medical academy, Vernadsky Crimean federal university, Simferopol, Russian Federation

⁸ Kuban state medical university, Regional hospital No. 2, Krasnodar, the Russian Federation

⁹ Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, the Russian Federation

¹⁰ Mechnikov Northwest state medical university, St. Petersburg, the Russian Federation

¹¹ Rostov state medical university, Rostov-on-Don, the Russian Federation

¹² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹² Ural state medical university, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель обзора. Представить тактику ведения больных с кислотозависимыми заболеваниями, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), длительно получающих ингибиторы протонной помпы.

Основные положения. Выраженность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и их рецидивирование, а также эффективность лечения больных с ГЭРБ не зависят от наличия или отсутствия у больного инфекции *H. pylori*; эрадикация *H. pylori* не вызывает обострения ранее существовавшей ГЭРБ и не влияет на ее развитие. Вместе с тем нельзя игнорировать данные о возможности развития или ухудшения течения ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* в отдельных популяционных группах, в том числе азиатских. Наличие ГЭРБ не должно служить препятствием для проведения эрадикации инфекции, если для этого есть другие показания (например, язвенная болезнь, хронический гастрит). Возможно, что монотерапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) у *H. pylori*-позитивных пациентов с ГЭРБ приводит к прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, что может быть расценено как фактор риска развития рака желудка. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует уменьшению выраженности указанных гастритических изменений независимо от продолжения кислотосупрессивной терапии. Выбор конкретного ИПП для лечения больных с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями, проведения эрадикационной терапии *H. pylori* или замена одного ИПП на другой индивидуализированы и зависят от зарегистрированных в инструкциях показаний к применению препарата, особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики, возможных лекарственных взаимодействий.

Заключение. Больным с кислотозависимыми заболеваниями, в первую очередь с ГЭРБ, длительно получающим ИПП, показано тестирование на наличие инфекции *H. pylori* и проведение последующей эрадикационной терапии, позволяющей предупредить

Aim of review. To present management approach for acid-related diseases in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, under long-term proton pump inhibitor therapy.

Summary. There is no relation of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptom severity, the pattern of relapses and treatment efficacy to the presence or absence of *H. pylori* infection; successful *H. pylori* eradication does not cause relapse of pre-existing GERD and does not induce its development. At the same time it is impossible to neglect the data on potential induction or aggravation of GERD after *H. pylori* eradication in separate population groups, including those in Asia. The presence of GERD could not prevent infection eradication in the presence of other indications (e.g., peptic ulcer, chronic gastritis). Monotherapy by proton pump inhibitors (PPI) in *H. pylori*-positive patients with GERD may lead to progression of gastric corpus atrophy that can be regarded as risk factor for stomach cancer development. *H. pylori* infection eradication promotes reduction of gastritis-like changes severity irrespective of maintaining of acid-suppressive treatment. The choice of specific PPI for treatment of patients with GERD and other acid-related diseases, carrying out *H. pylori* eradication therapy or substitution of one PPI agent to another are individualized and depend on the indications registered in the drugs administration instructions, features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics, possible drug-to-drug interactions.

Conclusion. Testing for *H. pylori* infection and carrying out the subsequent eradication therapy could allow to prevent progression of corpus mucosa atrophy in patients with acid-related disorders, first of all those with GERD, who received long-term PPI treatment. Estimation of duration of PPI treatment at acid-related disorders, and terms of *H. pylori* eradication therapy should be evaluated according to clinical guidelines and treatment protocols of these diseases taking into account age of the patient, clinical features, course of disease, presence of complications.

диль прогрессирующее атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка. Решение о продолжительности терапии ИПП при кислотозависимых заболеваниях, а также сроков проведения эрадикационной терапии *H. pylori* следует принимать на основании клинических рекомендаций и протоколов лечения этих заболеваний с учетом возраста пациента, его индивидуальных особенностей, динамики течения заболевания, наличия осложнений.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, деклансопризол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, атрофический гастрит.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхакوف Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Баранская Е.К., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Тарасова Г.Н., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32

22 марта 2018 года под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации академика РАН В.Т. Ивашкина и академика РАН И.В. Маева состоялось заседание Экспертного совета, посвященное рассмотрению тактики ведения больных с кислотозависимыми заболеваниями, длительно получающих *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) и инфицированных *H. pylori*. Важность обсуждения данной проблемы обусловлена противоречивостью взглядов на взаимоотношения инфекции *H. pylori* и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), необходимостью определения требуемой продолжительности применения ИПП, а также анализа изменений слизистой оболочки желудка, возникающих при длительной терапии ИПП, и оценки факторов, влияющих на выбор конкретных ИПП.

В настоящее время в литературе представлены три различных подхода к проблеме соотношения инфекции *H. pylori* и ГЭРБ. Значительное число сторонников находит точку зрения о защитной роли этой инфекции в развитии ГЭРБ.

Результаты ряда работ свидетельствовали о более редком выявлении инфекции *H. pylori* у больных с ГЭРБ по сравнению с контрольной группой [1–4]. Обзор 26 исследований позволил прийти к заключению, что средняя частота инфицированности *H. pylori* больных с ГЭРБ составляет 39%, а лиц контрольной группы — 50% [5]. Показано, что относительный риск развития ГЭРБ при наличии инфекции *H. pylori* составляет 0,46–0,63, пищевода Баррета — 0,53 [6,

Key words: proton pump inhibitors, dexlansoprazole, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, atrophic gastritis.

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Baranovsky A.Yu., Baranskaya Ye.K., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Tarasova G.N., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A. *Helicobacter pylori* infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases (literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32

7]. ГЭРБ у *H. pylori*-положительных пациентов по сравнению с *H. pylori*-негативными характеризуется меньшей выраженностью эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода и более высокой эффективностью терапии ИПП [8, 9].

В качестве возможных механизмов протективного действия инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ приводят два фактора: снижение секреции соляной кислоты при поражении фундального отдела желудка (особенно при колонизации CagA-положительными штаммами) и увеличение выработки гастрина, повышающего тонус нижнего пищеводного сфинктера [10].

Значительно меньшее число авторов поддерживают противоположную точку зрения о возможной этиологической роли инфекции *H. pylori* в развитии ГЭРБ. Так, в Турции частота обнаружения *H. pylori* у больных с ГЭРБ составила 82%. Кроме того, выявлена положительная корреляция между наличием инфекции *H. pylori* и выраженностью эзофагита [11]. Обнаружена также положительная связь между инфекцией *H. pylori* и бессимптомно протекающей эрозивной формой ГЭРБ [12].

Наконец, согласно третьей точке зрения, какая-либо связь между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ отсутствует. Так, показано, что выраженность клинических симптомов, эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, показатели рН-метрии и манометрии пищевода (включая давление в нижнем пищеводном сфинктере) у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-негативных

больных с ГЭРБ одинаковы [13]. По данным авторов из Турции, частота выявления инфекции *H. pylori* у больных с симптомами ГЭРБ (71,4%) оказалась почти такой же, как и при их отсутствии (77,1%), в то же время распространенность ГЭРБ среди *H. pylori*-положительных лиц составила 23,0%, среди *H. pylori*-негативных — 22, 8% [14].

Известный гастроэнтеролог P. Malfertheiner [15] считает, что если протективный эффект *H. pylori* в отношении ГЭРБ и существует, то он связан с развитием атрофического гастрита тела желудка, ведущего к снижению секреции соляной кислоты. Однако этот эффект, по его мнению, не сопоставим с риском возникновения рака желудка у таких больных.

Противоречиво оценивают и влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на течение ГЭРБ. В ряде исследований показано, что после успешной эрадикации частота возникновения ГЭРБ возрастает [16–19]. В то же время при мета-анализе 12 исследований (7 рандомизированных контролируемых — РКИ и 5 когортных) не выявлено связи между эрадикацией инфекции *H. pylori* и новыми случаями развития ГЭРБ [20]. Так, в 6 РКИ при анализе частоты развития эрозивного эзофагита после эрадикации *H. pylori* по сравнению с таковой при персистенции *H. pylori* отношение шансов (ОШ) составило 1,11 с доверительным интервалом (ДИ) 0,81–1,53 и $p=0,52$. В 5 РКИ при сравнительной оценке частоты развития симптоматики ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* и при персистенции *H. pylori* ОШ также не свидетельствовало о статистической значимости различий (1,22 с ДИ 0,89–1,69; $p=0,22$) [20].

Консенсус «Маастрихт IV» расставил все точки над *i* в вопросах о взаимоотношениях инфекции *H. pylori* и ГЭРБ. Согласно его положениям 5 и 6 (позже полностью подтвержденным согласительным совещанием «Маастрихт V»), выраженность симптомов ГЭРБ и их рецидивирование, а также эффективность ее лечения не зависят от наличия или отсутствия у больного инфекции *H. pylori*, эрадикация не вызывает обострения ранее существовавшей ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения (уровень доказательности высокий, степень рекомендации сильная). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об отрицательной связи между распространенностью инфекции *H. pylori*, тяжестью течения ГЭРБ и частотой развития аденокарциномы (уровень доказательности умеренный, степень рекомендации умеренная).

В комментариях к этим положениям подчеркивается, что наличие ГЭРБ не должно служить препятствием для проведения эрадикации, если для этого есть другие показания [21, 22].

Таким образом, на сегодняшний день общепринятым является мнение об отсутствии влияния эрадикации *H. pylori* на течение ГЭРБ, что,

в частности, отражено в положениях консенсуса «Маастрихт V» [22]. Вместе с тем нельзя игнорировать данные о возможности развития или ухудшения течения ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* в отдельных популяционных группах. Так, в мета-анализе 2013 г. не только установлена более низкая частота выявления инфекции *H. pylori* при ГЭРБ, но и на основании результатов 12 РКИ сделан вывод о том, что после эрадикации *H. pylori* повышается риск развития ГЭРБ *de-novo* согласно результатам эндоскопической диагностики (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,23–3,22), особенно в азиатских исследованиях (4 РКИ) (ОШ 4,53; 95% ДИ 1,66–12,36) [23]. В консенсусе тайваньских экспертов, посвященном скринингу инфекции *H. pylori* для организации профилактики рака желудка, констатировано, что риск развития ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* различается в западной и восточной популяциях [24].

Установлено, что длительная терапия омепразолом у *H. pylori*-положительных больных с ГЭРБ приводит к прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка [25], что, как известно, повышает риск развития рака желудка. Эти изменения объясняются перемещением *H. pylori* в условиях медикаментозного повышения интрагастрального pH на фоне лечения ИПП из антрального отдела в тело желудка и, соответственно, последующего прогрессирования уже не антрального гастрита, а гастрита тела желудка. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует уменьшению выраженности указанных гастритических изменений независимо от продолжения кислотосупрессивной терапии [26].

Важно отметить, что перемещение инфекции *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка на фоне терапии ИПП происходит достаточно быстро, например в исследовании, проведенном E.J. Kuipers и соавт. [25], этот эффект наблюдали после 8 нед монотерапии омепразолом. Однако очевидно, что для развития таких существенных гистологических изменений, как атрофия (утрата желез желудка) или гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток, требуется гораздо больше времени, чем несколько недель, в течение которых обычно завершается курс лечения ИПП. В систематическом обзоре риск атрофии тела желудка был выше у *H. pylori*-положительных лиц по сравнению с *H. pylori*-негативными (ОШ 11,45; 95% ДИ 6,25–20,99; $p<0,00001$) при продолжительности лечения ИПП более 3 лет [27]. Именно такая минимальная продолжительность терапии ИПП стала критерием отбора для статистической обработки 16 исследований с продолжительностью непрерывного лечения ИПП от 3,5 до 15 лет [27].

В крупном кокрейновском обзоре Song H. и соавт. (2014) с включением 1789 пациентов терапия ИПП в течение 6 мес и более рассматрива-

лась как длительная поддерживающая терапия кислотозависимых заболеваний [36]. Показано, что ОШ развития атрофии тела желудка у лиц, принимавших ИПП, по сравнению с лицами не принимавших ИПП, не демонстрирует значимых различий (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,59–3,80 и $P=0,39$). Также недостоверны различия развития кишечной метаплазии тела желудка (ОШ 1,46; 95% ДИ 0,43–5,03 и $P=0,55$). Сделан вывод: у лиц, принимающих ИПП свыше 6 мес, более высока вероятность развития диффузной или фокальной гиперплазии энтерохромафиноподобных клеток [28].

На основании этих данных в консенсусе «Маастрихт V» сформулировано положение, согласно которому длительная терапия ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, в то время как эрадикация способствует излечению гастрита у таких пациентов (уровень доказательности низкий, степень рекомендации сильная) [22]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также подчеркнута целесообразность тестирования больных с ГЭРБ, длительно получающих ИПП, на наличие инфекции *H. pylori* и проведения последующей эрадикации [29].

Следует отметить, что в настоящее время нет единого определения, — какая терапия кислотозависимых заболеваний ИПП может считаться длительной (по-английски «long-term proton pump inhibitor use») [27, 28, 30–39]. Как в отдельных клинических исследованиях, так и в систематических обзорах и мета-анализах рассматриваются различные сроки длительной терапии ИПП (6 мес и более, 1 год и более, более 3 лет, более 5 лет, до 11 лет, до 12 лет и до 15 лет) кислотозависимых заболеваний [27, 28, 30–39].

Эксперты отметили, что понятие длительной терапии ИПП следует определять через понятие обоснованной по длительности терапии. Длительность лечения определяется показаниями к назначению ИПП. Выбор продолжительности такого лечения в первую очередь нацелен на лечение обострения заболевания и достижение клинико-эндоскопической ремиссии. Так, при ГЭРБ основной курс терапии ИПП, согласно клиническим рекомендациям РГА, имеет обоснованную длительность 4–8 нед [29]. При завершении лечения обострения решается вопрос о необходимости курса ИПП для поддержания клинической, эндоскопической или морфологической ремиссии заболевания. Поддерживающая терапия ИПП при ГЭРБ имеет обоснованную длительность 6–12 мес или более в конкретных клинических ситуациях [29].

Длительность применения ИПП при кислотозависимых заболеваниях (язвенная болезнь и симптоматические гастродуоденальные язвы, ГЭРБ, функциональная диспепсия) устанавливаются инди-

видуально, она зависит от возраста больных, динамики течения заболевания, его формы, наличия осложнений и определяется соответствующими клиническими рекомендациями [29, 40, 41].

Выбор конкретного препарата из группы ИПП осуществляют в соответствии с инструкцией по его применению с учетом времени начала терапии, выраженности и продолжительности антисекреторного эффекта, особенностей влияния на систему цитохрома P450, имеющегося генетического полиморфизма CYP2C19, возможных лекарственных взаимодействий [42].

При этом следует иметь в виду, что деклансопризол является единственным в Российской Федерации ИПП с модифицированным освобождением активного вещества. Его капсула содержит гранулы двух типов, высвобождающие активное вещество в зависимости от pH в разных отделах тонкой кишки [43, 44]. Двойное отсроченное высвобождение активного вещества позволяет пролонгировать его действие и способствует снижению секреции соляной кислоты. Пролонгирование эффекта деклансопризола обеспечивает эффективный контроль ночных симптомов ГЭРБ [45, 46].

Всесторонне обсудив поставленные вопросы, Совет экспертов пришел к следующему заключению.

1. ГЭРБ не является заболеванием, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*. Результаты проведенных в настоящее время эпидемиологических исследований свидетельствуют об обратной связи между наличием инфекции *H. pylori* и частотой возникновения пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода.

2. Инфекция *H. pylori* не оказывает влияния на выраженность симптомов ГЭРБ, частоту рецидивов заболевания и эффективность его лечения. Эрадикационная терапия не входит в алгоритм ведения пациентов с ГЭРБ и не способствует уменьшению выраженности изжоги, заживлению эрозий пищевода, предупреждению рецидивов и осложнений заболевания.

3. В том случае, если эрадикация *H. pylori* необходима больному по другим показаниям (функциональная диспепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический геликобактерный гастрит, а также другие заболевания, ассоциированные с *H. pylori*), сопутствующая ГЭРБ не является противопоказанием к ее проведению.

4. Больным с кислотозависимыми заболеваниями, в первую очередь с ГЭРБ, длительно получающим ИПП, показаны тестирование на наличие инфекции *H. pylori* и в случае ее выявления проведение эрадикационной терапии, позволяющей предупредить прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

5. Решение о продолжительности терапии ИПП при кислотозависимых заболеваниях сле-

дует принимать на основании клинических рекомендаций и протоколов их лечения с учетом возраста пациента, его индивидуальных особенностей, динамики течения заболевания, наличия осложнений, нежелательных явлений фармакотерапии. Назначение определенной длительности терапии ИПП должно быть обосновано. Несоблюдение обоснованной длительности курса ИПП, указанной в клинических рекомендациях и протоколах, может привести к неэффективности купирования обострения и раннему рецидиву кислотозависимых заболеваний, особенно ГЭРБ. Поддерживающая терапия ИПП при ГЭРБ имеет обоснованную длительность 6–12 мес или более в конкретных клинических ситуациях.

Конфликт интересов. Экспертный совет проведен при поддержке Takeda Pharmaceuticals LLC.

Conflict of interests. The advisory council was supported by Takeda Pharmaceuticals LLC.

Список литературы / References

1. Wu J.C., Sung J.J., Ng E.K. et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (7):1790-4.
2. Ashktorab H., Entezari O., Nouraie M. et al. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (11):2924-8. doi:10.1007/s10620-012-2349-3.
3. Chung S.J., Lim S.H., Choi J. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in *Helicobacter pylori* endemic area: a matched case-control study of 5616 health check-up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:267-73.
4. Gashi Z., Sherifi F., Shabani R. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis - our experience. *Med Arch* 2013; 67(6):402-4. doi: 10.5455/medarch.2013.67.402-4.
5. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease - clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:117-27.
6. Fishbach L.A., Nordenstedt H., Kramer J.R. et al. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17:163-75.
7. Rubinstein J.H., Inadomi J.N., Scheiman J. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2):239-45. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.029.
8. O'Connor H.J., McGee C., Mehana N., Cunnane K. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in *H. pylori*-positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy. *New Orleans: Digestive Disease Week; 1998. Abstracts. PA959.*
9. Holtmann G., Cain C.R., Malferteiner P. The impact of *H. pylori* on healing of reflux esophagitis during treatment with pantoprazole. *Ibid.* PA598.
10. De Vires A.C., Kuipers E.J. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl.1):29-33. Doi:10.1111/j.1523-5378.2010.00776.x.
11. Polat F.R., Polat S. The effect of *Helicobacter pylori* on gastroesophageal reflux disease. *JSLs* 2012; 16(2):260-3.
12. Wang P.C., Hsu C.S., Tseng T.C. Male sex, hiatus hernia, and *Helicobacter pylori* infection associated with asymptomatic erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (3):586-91. doi -2011.06881.x.
13. Grande M., Lisi G., De Sanctis F. et al. Does a relationship exist between gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* in patients with reflux symptoms? *World J Surg Oncol* 2014; 12:375. doi: 10.1186/1477-7819-12-375.
14. Bor S., Kitapcioglu G., Kasar E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (3):525-32. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.525.
15. Kandulski A., Malferteiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Cirr Opin Gastroenterol* 2014; 30 (4):402-7. doi:10.1097/MOG.000000000000085.
16. Labenz J., Blum A., Bayerdorffer E. et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112 (5):1442-7.
17. Richter J., Falk G.W., Vaezi M.F. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (10):446-52.
18. Loffeld R.J.L., van der Hulst R.W.H. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: Association and clinical implications. To treat or not to treat with anti-Hp-therapy. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (Suppl. 236):15-8.
19. Fallone C.A., Barcun A.N., Friedman G. et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:914-20.
20. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y., Hunt R.H. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1007-13.
21. Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012; 61:646-4. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
22. Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut* 2016; 0:1-25. doi: 10.1136/gutjn-2016-312288.
23. Xie T., Cui X., Zheng H., Chen D., He L., Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:1195-205.
24. Sheu B.S., Wu M.S., Chiu C.T., Lo J.C., Wu D.C., Liou J.M. et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori*

- infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017; 22(3):
25. *Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Pena A.S.* et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1401-6.
 26. *Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis S.F.* et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46:615-21.
 27. *Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J.* Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:649-63.
 28. *Song H., Zhu J., Lu D.* Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010623. DOI: 10.1002/14651858.CD010623.pub2.
 29. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(4):75-95 [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of a gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2017; 27(4):75-95].
 30. *Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C.*, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
 31. *Attwood S.E., Ell C., Galmiche J.P., Fiocca R., Hatlebakk J.G., Hasselgren B., Långström G, Jahreskog M., Eklund S., Lind T., Lundell L.* Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162-74.
 32. *Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J.* Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:193-202.
 33. *Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J., Snel P., Mitchell B., Prichard P., Lloyd D., Havu N., Frame M.H., Romàn J., Walan A; Long-Term Study Group.* Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2000;118(4):661-9.
 34. *Vigneri S., Termini R., Leandro G., Badalamenti S., Pantalena M., Savarino V.* et al. A Comparison of Five Maintenance Therapies for Reflux Esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333:1106-1110
 35. *Fiocca R., Mastracci L., Attwood S.E., Ell C., Galmiche J.P., Hatlebakk J.* et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):959-71.
 36. *Hallerbäck B., Unge P., Carling L., Edwin B., Glise H., Havu N.* et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. The Scandinavian Clinics for United Research Group. *Gastroenterology* 1994;107(5):1305-11.
 37. *Genta R.M., Rindi G., Fiocca R., Magner D.J., D'Amico D., Levine D.S.* Effects of 6-12 months of esomeprazole treatment on the gastric mucosa. *Amer J of Gastroenterol* 2003;98(6):1257-65.
 38. *Lundell L., Miettinen P., Myröld H.E., Pedersen S.A., Thor K., Andersson A.* et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117(2):319-26.
 39. *Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J., Snel P., Mitchell B., Prichard P., Lloyd D., Havu N., Frame M.H., Romàn J., Walan A; Long-Term Study Group.* Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2000;118(4):661-9
 40. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(6):40-54 [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V.* et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of a peptic ulcer. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2016; 26(6):40-54].
 41. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(1):50-61 [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A.* et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2017; 27(1):50-61].
 42. *Wedemeyer R.S., Blume H.* Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4):201-11.
 43. *Vakily M., Zhang W., Wy J.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3):627-38.
 44. *Behm B.H., Peura D.A.* Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:439-45.
 45. *Shin J.M., Kim N.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19:25-35.
 46. *Fass R.* et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):421-31.