

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНТЕРОФУРИЛА® В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Щербаков П.Л.<sup>1</sup>, Янова О.Б.<sup>1</sup>, Белоусова Н.Л.<sup>1</sup>, Машарова А.А.<sup>1</sup>, Щербакова М.Ю.<sup>2</sup>, Гончаренко Л.С.<sup>1</sup>, Фирсова Л.Д.<sup>1</sup>, Ким В.А.<sup>1</sup>, Говорун В.М.<sup>3</sup>, Кашиников В.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

<sup>2</sup> НИИ питания РАМН, Москва

<sup>3</sup> ФГУ «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, Москва

<sup>4</sup> МУЗ «Детская городская клиническая больница имени Г.К. Филиппского, Ставрополь

Щербаков Петр Леонидович  
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86  
Тел.: +7 (495) 3040077  
E-mail: gastroenter@rambler.ru

На протяжении достаточно длительного времени развития медицины одним из грозных заболеваний желудочно-кишечного тракта являлась язвенная болезнь желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки. Было известно, что одним из механизмов формирования язв является гиперпродукция желудочного сока. Это позволило отнести язвенную болезнь к кислотозависимым заболеваниям, и разработать схемы лечения с включением кислотонейтрализующих препаратов. 4 июня 1983 г. медицинский журнал *Lancet* зарегистрировал письмо *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*, посланное редактору В. Marshall и J. Warren [1]. Этот день считается днем рождения нового микроорганизма, открытого этими учеными, — *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В дальнейшем было доказано, что бактерия вызывает хроническое воспаление на поверхности слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. С этого времени лечение хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, к которым относятся и язвенная болезнь, и гастрит, стало включать наряду с препаратами, подавляющими выработку кислоты и/или способствующими репарации слизистой оболочки, антибактериальные средства.

Инфицирование *H. pylori* обычно происходит в первые годы жизни ребенка и персистирует длительный период, пока не начинается терапия. Увеличение распространенности хеликобактерной инфекции четко связано с низким социально-экономическим статусом и нарастает по мере взросления человека. Почти у половины населения планеты встречается инфекция *H. pylori*. Бактерия *H. pylori*,

являясь микроаэрофилом, способна нормально функционировать и размножаться, только находясь в привычной для себя среде обитания — на поверхности слизистой оболочки под слоем слизи, имеет много различных приспособительных механизмов выживания в кислой среде желудка, и в первую очередь вырабатываемая им уреазы, способная преобразовывать мочевины желудка в аммиак и оксид углерода. Вне организма бактерии крайне чувствительны практически к любому агрессивному воздействию (алкоголь, атмосферный воздух, антибактериальные препараты, действующие на грамотрицательную флору).

Инфекция *H. pylori* рассматривается как причина развития таких грозных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (до 10% инфицированных больных), рак желудка (0,1 — 3% случаев) и MALT-лимфома (до 0,01%), и более половины больных, имеющих хеликобактерную инфекцию, страдают от выраженных диспептических явлений [2].

Необходимость установления единого подхода к диагностике и терапии инфекции *H. pylori*, основанного на опыте ведущих европейских исследователей, привела к созыву в г. Маастрихте (Нидерланды) в феврале 1996 г. конференции, организованной Европейской группой по изучению *H. pylori*. На конференции был обсужден и принят документ под названием *Current European Concepts in the Management of Helicobacter pylori Infection — The Maastricht Consensus Report* (Маастрихт-1) [3]. В дальнейшем по мере расширения знаний о свойствах

*H. pylori*, путях его передачи, его вирулентности и резистентности принятый документ неоднократно пересматривался (2000, 2005, 2010).

Основной задачей при лечении заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, является не только эрадикация микроорганизма с поверхности слизистой оболочки, но и восстановление её структуры.

Учитывая ту экологическую нишу, которую занимает *H. pylori*, препараты для антибактериальной терапии должны отвечать некоторым требованиям, а именно: 1) эффективно воздействовать на микроорганизм; 2) быть устойчивыми к действию агрессивной кислой среды желудка; 3) способными проникать под слой желудочной слизи; 4) оказывать локальное действие в области слизистой оболочки; 5) быстро выводиться из организма, не накапливаясь в других тканях и органах.

На заре «эпохи хеликобактериоза», в конце 1980-х годов, считалось, что для эффективного лечения хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта достаточно использования одного антибактериального препарата (монотерапия) или двойной терапии. Для этих целей обычно использовался метронидазол или полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда (амоксциллин) в возрастных дозировках в сочетании с препаратами висмута трикалия дицитратом (ВТД) или  $H_2$ -гистаминоблокатором. Лечение продолжалось в среднем до 28 дней и приводило к эрадикации *H. pylori* у 70–75 % больных. Однако длительный курс лечения, широкое и не всегда оправданное назначение метронидазола и антибиотиков при различных воспалительных заболеваниях, в том числе гастродуоденитах и язвенной болезни у детей и взрослых, привело к тому, что уже к 1991 г. использование одного или двух препаратов практически не приводило к эрадикации *H. pylori*. В 1992–1994 гг. наиболее эффективной считалась тройная схема лечения, включающая ВТД/ $H_2$ -гистаминоблокатор, метронидазол и амоксициллин (продолжительность курса 10–14 дней), позволяющая достигнуть эрадикации у 78,3 % пациентов. Но уже с середины 1994 г. степень эрадикации на фоне проводимой терапии снизилась, а симптомы заболевания у вылеченных ранее больных возвращались через 1–4 месяца. Это было связано в первую очередь с появлением новых штаммов микроорганизмов, устойчивых к используемым препаратам. Как показали микробиологические исследования, проведенные в России, количество резистентных штаммов *H. pylori* нарастает в геометрической прогрессии. В качестве примера можно привести данные в отношении первично-резистентных штаммов *H. pylori* к метронидазолу. Так, в Москве в 1996 г. их доля составляла 21,7% из всех выделенных штаммов этого микроорганизма, а в 1997 г. – уже 24,1% [4]. Согласно принятым консенсусам по лечению хеликобактерной инфекции использование препарата при уровне резистентности бактерии свыше 40%

нецелесообразно. Дальнейшее изучение динамики резистентности штаммов *H. pylori* показало, что в России продолжается рост числа штаммов, устойчивых к производным нитроимидазола, и к 2006 г. количество резистентных к метронидазолу штаммов в Центральном федеральном округе России превысило 25–27%, а в настоящее время число штаммов, устойчивых к метронидазолу, у взрослого населения России превысило 40%, что значительно выше средневропейского уровня. Важно отметить, что после проведенного лечения, не приведшего к эрадикации *H. pylori*, резистентность к метронидазолу становится равной 90–100%. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении макролидов. Если в 1996 г. штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, выделено не было, то за период 1997–1998 гг. уровень резистентности у *H. pylori* к этому антибиотику возрос до 14,4% и превысил средневропейский [5]. В 1999 году среди взрослой популяции в России уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину достиг 17%. В 2000 году в России наметилась тенденция к снижению уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину (16,6%), которая продолжилась и в 2001 году (13,8%). Это может быть объяснено последствиями общеэкономического кризиса, который привел к увеличению стоимости и так недешевого кларитромицина, что в свою очередь привело к удорожанию схем противохеликобактерной терапии, включающих кларитромицин, и ограничению его использования в виде монотерапии для лечения других инфекций. Однако, несмотря на тенденцию к снижению, в 2005 году в Москве был зафиксирован уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину, достигший 19,3% [6], а в С.-Петербурге он составил 32,1%, что значительно превышает допустимый порог (15–20%) для его использования в схемах антихеликобактерной терапии [7].

В настоящее время наиболее эффективными для эрадикации *H. pylori* считаются схемы, в которых антибактериальные препараты используются в комбинации с препаратами висмута или с ингибиторами протонной помпы (лансопразолом, омепразолом или пантопразолом). Антибактериальные препараты, которые чаще всего используются в схемах противохеликобактерной терапии, можно разделить на 3 категории. Они включают: амоксициллин, который действует на синтез пептидогликана и вызывает аутолиз клетки; кларитромицин, который воздействует на 23S РНК и синтез белка; метронидазол, который посредством метаболических реакций воздействует на ДНК. Кларитромицин и амоксициллин осуществляют свое действие только в период процесса мультпликации *H. pylori*, в то время как механизм действия метронидазола не зависит от мультпликации этого микроорганизма и ему не нужно присутствие ферментов, активность которых связана с ДНК.

Интенсивные исследования *H. pylori in vivo* и *in vitro* показали синергизм ингибиторов протонной

помпы (ИПП) и антибактериальных препаратов, используемых в схемах противохеликобактерной терапии: ИПП повышают pH желудка, но назначение ИПП 1-2 раза в сутки не способно сразу повысить pH желудка до нейтральной. После первого приема ИПП остается небольшой промежуток времени, когда кислота еще присутствует в желудке. В первые дни после назначения ИПП происходит только некоторое увеличение pH в антральном отделе желудка, в результате чего наблюдается незначительный аутолиз и лишь частичное подавление *H. pylori*. Исследования биологических свойств *H. pylori in vitro* показали, что при pH 4,0–6,0 этот возбудитель способен только выживать, а при pH 6,0–8,0 синтезировать белки [8]. Следовательно, когда pH среды находится в пределах 4,0–5,0 *H. pylori* еще не чувствителен к амоксициллину и кларитромицину, так как механизм действия этих антибиотиков направлен на подавление синтеза белка. В этот период на *H. pylori* в желудке действует только метронидазол, поскольку он воздействует на ДНК. Но это происходит лишь в том случае, если штаммы *H. pylori* чувствительны к этому антибактериальному препарату. В среднем через 3 дня ИПП повышает pH в желудке до 6,2–6,5, создавая тем самым условия при которых у *H. pylori* восстанавливается способность синтезировать белок. Именно в этот период в результате действия ИПП, создаются оптимальные условия для лучшего действия на *H. pylori* амоксициллина и кларитромицина [9–14].

Для эффективной борьбы с *H. pylori*, в том числе с его резистентными штаммами, необходимо назначать адекватную терапию, к которой хеликобактерии были бы чувствительны. Если в анамнезе больного имеется факт приема метронидазола или антибиотиков, использовавшихся в схемах лечения менее чем за 6 месяцев до начала эрадикационной терапии, то сохраняется высокий риск встречи с резистентными к этим препаратам штаммами. В подобном случае перед назначением лечения следует провести микробиологическое исследование на чувствительность штаммов к различным препаратам. Другим вариантом ведения таких больных является назначение им схем лечения, которые бы исключали применяемые ранее препараты или применение четырехкомпонентных схем (квадротерапия), позволяющих в 80–90 % случаев добиваться эрадикации несмотря на наличие резистентных штаммов. Однако замена антибиотиков на более активные препараты или использование большего количества медикаментов в эрадикационной схеме может привести к появлению новых полирезистентных штаммов *H. pylori*, развитию нежелательных явлений, вызванных новыми, более агрессивными антибиотиками, стать причиной алергизации организма. Кроме того, увеличение числа компонентов схемы лечения сказывается на фармакоэкономических показателях. Если учитывать семейную и социальную природу хеликобактериоза, то эрадикационная терапия становится достаточно дорогой.

С целью преодоления растущей резистентности *H. pylori* к метронидазолу и решения фармакоэкономических вопросов в ЦНИИ гастроэнтерологии была разработана и апробирована схема эрадикационной терапии, включающая ингибитор протонной помпы, антибактериальный препарат кларитромицин, а в качестве третьего компонента эрадикационной терапии был предложен Энтерофурил® (нифуруксазид). Энтерофурил — противомикробный препарат широкого спектра действия для лечения инфекций ЖКТ, производное 5-нитрофурана. Предполагается, что противомикробное и противопаразитарное действие обусловлено наличием в составе нифуруксазида NO<sub>2</sub>-группы, которая действует на клетку возбудителя и вызывает выраженный эффект при кишечных инфекционных заболеваниях. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. После приема препарата внутрь нифуруксазид практически не абсорбируется из ЖКТ, проявляя свое антибактериальное действие только в просвете кишечника. Энтерофурил был включен в схему лечения в связи с имеющимися литературными данными об эффективном использовании нитрофурановых препаратов в эрадикационных схемах [15].

На первом этапе изучения предложенной схемы антихеликобактерной терапии (энтерофурил в суспензии применялся в сочетании с кларитромицином и лансопразолом) было проведено многоцентровое исследование по лечению ассоциированных с *H. pylori* заболеваний у 150 детей в возрасте от 8 до 15 лет в 5 городах России – Москва, Санкт-Петербург, Казань, Пермь, Ставрополь. Эффективность этой схемы даже при наличии 30–35%-ной резистентности к метронидазолу составила не менее 76%. Энтерофурил применялся только в виде суспензии, так как ранее было показано, что использование капсулированной формы энтерофурила эффекта не обеспечивало [16].

На втором этапе изучения данная схема терапии использовалась для лечения воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с *H. pylori*, у взрослых. Энтерофурил применялся в виде суспензии по 10 мл (400 мг) 2 раза в день, в сочетании с другими компонентами тройной терапии. Проведившееся исследование полностью соответствовало принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 120 больных в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 36,4 ± 1,45 года), 61 мужчина и 59 женщин.

**Критериями включения в исследование и назначения тройной схемы эрадикационной терапии явились:** 1) клинически выраженное обострение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта; 2) наличие воспалительных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта при эзофагогастродуоденоскопии; 3) положительные результаты не менее чем 2 лабораторных тестов на инфекцию *H. pylori* (уреазный тест с биоптатом слизистой оболочки антрального отдела желудка, ПЦР на наличие *H. pylori* с определением резистентности штаммов к метронидазолу [диагностикумы «Литех», Москва], дыхательный уреазный тест с меченым углеродом C<sup>13</sup>); 4) возраст больных от 18 до 60 лет; 5) отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих применения гормональной и цитостатической терапии.

Критериями исключения больных из исследования были: 1) предшествующая терапия хеликобактериоза с применением препаратов, входящих в исследуемую схему, в течение последних 6 месяцев; 2) прием ингибиторов протонной помпы менее чем за 2 недели до начала проведения исследования; 3) любая антибактериальная терапия менее чем за 1 месяц до начала исследования; 4) несоблюдение схемы приема препаратов.

При предварительном обследовании у всех больных были выявлены хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*: с основным диагнозом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения под наблюдением находилось 22 человека, язвенной болезни желудка — 2, хронического гастрита в стадии обострения — 54, в т. ч. с эрозивными изменениями слизистой оболочки у 11 больных, гастродуоденита — 42 пациента. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта часто сочетались друг с другом. Практически у всех больных с язвенной болезнью или гастродуоденитом имелось поражение

и терминальных отделов пищевода, а при язвенной болезни выявлялись изменения не только в пищеводе, но и в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Все больные были рандомизированно разделены на две группы. Каждая из групп больных была идентична по гендерному составу, соотношению больных, страдающих различными воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированными с хеликобактериозом. Первая группа состояла из 60 человек. Мужчин было 38, женщин – 22 человека. Средний возраст составил 36,5±13,67 лет. Язвенной болезнью желудка страдало 2 больных, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки – 9, хроническим гастродуоденитом – 22, хроническим гастритом – 27 человек. Вторую группу больных составили 37 мужчин и 23 женщины, средний возраст в этой группе составил 40,1±15,03 года, при этом 13 человек страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 20 — хроническим гастродуоденитом и у 27 человек имелся хронический гастрит (табл.1).

Проводимая эрадикационная терапия включала: пантопрозол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, что явилось базовой терапией для обеих групп. В качестве третьего препарата больные первой группы получали энтерофурил® (суспензия) 10 мл (400 мг) 2 раза в сутки, а второй – метронидазол по 500 мг дважды в день. Длительность терапии составляла 7 дней. Контроль за клинической динамикой осуществлялся на 14-й и 50-й дни после лечения. Контроль эрадикации проводился на 50-й день после проведенной эрадикационной терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинической симптоматики до лечения выявила наличие абдоминального синдрома у 68% больных первой группы и 57% - второй, причем

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ				
	Первая группа – энтерофурил		Вторая группа – метронидазол	
	n	%	n	%
Мужчины	38	63	37	62
Женщины	22	37	23	38
Средний возраст, годы	36,5±13,7 (18-60)		40,1±15,0 (18-60)	
Клинический диагноз				
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	9	15	13	21,6
Язвенная болезнь желудка	2	3	0	0
Хронический гастродуоденит	22	37	20	30
Хронический гастрит	27	45	27	45

оценка интенсивности боли (по визуальной аналоговой шкале) была практически одинаковой —  $8,4 \pm 1,6$  и  $8,2 \pm 1,4$  соответственно. Больше половины больных обеих групп жаловались на тяжесть в эпигастрии, которая у 40% пациентов первой группы и 27% второй сопровождалась изжогой. Практически каждый пятый больной обеих групп отмечал наличие отрыжки (табл. 2). Анализ динамики клинической симптоматики на фоне эрадикационной терапии показал, что с 1-го дня терапии отмечалось уменьшение жалоб на боли в животе с полным их исчезновением к 7-му дню лечения у больных обеих групп. К 50-му дню после лечения терапии боли в животе возобновились у 2-х больных второй группы, однако интенсивность и частота их была значительно ниже исходной, боли носили исключительно дневной характер.

Частота диспепсических жалоб также стремительно снижалась. Как видно из таблицы, ни у одного больного из первой группы не отмечалось тяжести в эпигастрии и дискомфорта и только четверо больных предъявляли жалобу на отрыжку воздухом. Во второй группе после лечения у одного больного сохранялись жалобы на тяжесть в эпигастрии независимо от приема пищи, три человека отмечали сохраняющийся дискомфорт и 4 человека — отрыжку съеденной пищей (2 человека) и воздухом (2 человека).

Переносимость терапии была удовлетворительной. Нежелательные явления у больных первой группы, принимавших энтерофурил, отмечались всего в 3,3% случаев: у одного пациента отмечался кожный зуд и у одного — сухость во рту. Все возникшие побочные явления носили легкий характер, ни в одном случае не потребовалось отмены антибактериальной терапии. В группе больных, принимавших метронидазол, нежелательные явления

зафиксированы у 26,7% больных: тошнота отмечалась у 13 человек, диарея — у 3. Среди 13 больных с жалобами на тошноту четверым потребовалась дополнительная терапия (метоклопрамид), а 1 больная отказалась от продолжения лечения в связи с выраженностью симптомов. Трем больным с диареей назначение пробиотиков во время антибактериальной (антихеликобактерной) терапии позволило завершить полный курс лечения.

При оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта до и после проведения эрадикационной терапии (50-й день) отмечена существенная положительная динамика в виде эпителизации дуоденальных язв и эрозий в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, уменьшения гиперемии, отечности слизистой оболочки, косвенных признаков гиперсекреции желудка в виде обилия мутного секрета в его полости.

При контроле эрадикации на 50-й день после терапии при проведении исследования на хеликобактериоз *H. pylori* не обнаруживались у 43 человек (71,88%) первой группы и только у 28 больных (46,6%) второй группы ( $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что тройная схема терапии хеликобактериоза, включающая Энтерофурил в виде суспензии, является достаточно эффективной эрадикационной схемой у взрослых по сравнению с традиционной схемой лечения с использованием метронидазола даже при «короткой» 7-дневной терапии. При

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ (ЧЕРЕЗ 50 ДНЕЙ) ЛЕЧЕНИЯ								
Симптомы	Первая группа — энтерофурил				Вторая группа — метронидазол			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	n = 60	%	n = 60	%	n = 60	%	n = 59	%
Боли – частота – интенсивность	41	68	0	0	34	57	2	3,4
	$8,4 \pm 1,6$		0		$8,2 \pm 1,4$		2 – 1,5	
Тяжесть	31	52	0	0	33	55	1	2
Дискомфорт	13	22	0	0	7	12	3	5
Изжога	24	40	0	0	16	27	0	0
Отрыжка воздухом съеденной пищей	10	17	4	7	10	17	4	7
	7		4		6		2	
	3		0		4		2	

применении данной схемы быстро купируются основные клинические проявления заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдается существенная положительная динамика эндоскопических изменений слизистой оболочки. Данная схема терапии нетоксична, хорошо переносится больными, в проводимом исследовании не сопровождалась выраженными побочными

явлениями. В качестве компонента эрадикационной терапии следует использовать Энтерофурил в виде суспензии. Возможно, для увеличения эффективности эрадикации следует увеличить сроки проведения эрадикационной терапии до 10–14 дней. Данная схема экономически выгодна, стоимость ее существенно меньше большинства других эрадикационных схем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet. — 1983. — Vol. 1(8336). — P. 1273–1275.
2. Kenneth E.L. McColl M.D. *Helicobacter pylori* infection // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1597–1604.
3. Current European Concepts in the Management of *Helicobacter pylori* Infection — The Maastricht Consensus Report // Gut. — 1997. — Vol. 41(1). — P. 8–13.
4. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *H. pylori* в России и ее клиническое значение / Мат. II Межд. симпоз. «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*», 1–2 апреля 1999. — С. 17–18.
5. Лыкова Е.А., Сидоренко С.В., Бондаренко В.М. и др. Антибактериальная терапия и коррекция микробиологических нарушений при хеликобактериозе у детей // Диагностика и лечение. — 1996. — № 12. — С. 75–77.
6. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клин. мед. — 2006 — Т. XIV. — С. 39–46.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 5. — С. 73–79.
8. Atherton J.C., Hudson N., Kirk G.E. et al. Amoxicillin capsules with omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori*. Assessment of the importance of antibiotic dose timing in relation to meals // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 8, № 5. — P. 495–498.
9. Sobhani I., Chastang C., De Korwin J.D. et al. Antibiotic versus maintenance therapy in the prevention of duodenal ulcer recurrence. Results of a multicentric double-blind randomized trial // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1995. — Vol. 19, № 3. — P. 252–258.
10. Zala G., Wirth H.P., Bauer S. et al. Eradication of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*: is omeprazole/amoxicillin a therapeutic alternative? // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1994. — Vol. 124, № 31–32. — P. 1385–1390.
11. Sieber C.C., Frei R., Beglinger C. et al. *Helicobacter pylori* resistance against metronidazole in Switzerland: implications for eradication therapy? // Schweiz Med Wochenschr. — 1994. — Vol. 124, № 31–32. — P. 1381–1384.
12. O'Connor H.J. Eradication of *Helicobacter pylori* // AADE Ed. J. — 1994. — Vol. 6, Suppl 1. — S113–119.
13. Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A., Ferguson A. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9, № 1. — P. 47.
14. Holton J., Vaira D., Menegatti M. The susceptibility of *Helicobacter pylori* to the rifamycin, rifaximin // Antimicrob. Chemother. — 1995. — Vol. 35, № 4. — P. 545–549.
15. Щербakov П.Л., Логвинова А.И., Эрдес С.И. и др. Применение нитрофурановых препаратов в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Приложение № 30. — т. XVII, № 5. — С. 10.
16. Logvinova A., Erdes S., Shcherbakov P. et al. Results of multicenter open randomized trial of *Helicobacter pylori* eradication: nitrofurantoin-based triple therapy versus metronidazole-based therapy // Acta Paediatrica. — 2008. — Vol. 97, Suppl. 459. — P. 414.