

УДК 616.34-02

О ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

Обзор литературы

А.В. ВОРОБЬЕВА

ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
300028, Тула, ул. Болдина, д. 128

Аннотация: В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* (Hp) считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития воспалительных изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Высокая распространённость хронического гастродуоденита среди детского населения является актуальной медицинской и социальной проблемой. Признание важнейшей роли HP повлекло за собой создание многокомпонентных антихеликобактерных программ лечения, которые направлены на эрадикацию самого возбудителя. Проблема рассматриваемая в данной статье является чрезвычайно важной, так как эффективность эрадикации постоянно снижается из-за быстро возрастающей резистентности HP к используемым препаратам. Современные программы лечения HP-ассоциированных заболеваний включают в себя сочетание двух-трех антибактериальных средств и антисекреторных препаратов. Данная статья посвящена проблематике лечения хронического HP-ассоциированного гастродуоденита у детей. Статья содержит данные литературных источников и результаты исследований по применению различных схем антихеликобактерной терапии у детей с хроническими гастродуоденитами. В представленной статье анализируется эффективность проведения различных разработанных схем антихеликобактерной терапии. Очень важный практический аспект работы касается целесообразности профилактического назначения пре- и пробиотиков, энтеросорбентов с доказанным цитомукопротективным эффектом с первых дней начала эрадикационной антихеликобактерной терапии. Также показана высокая эффективность использования при лечении данной патологии иммунокорректирующих препаратов.

Ключевые слова: гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, лечение.

THE PROBLEM OF TREATMENT CHILDREN CHRONIC GASTRODUODENITIS

Review of the literature

A.V. VOROBIOVA

FGBOU VPO "Tula state university", medical university,
Boldina st. 128, Tula, 300028

Abstract. Currently *Helicobacter pylori* (Hp) infection is considered the most important etiopathogenetic factor of the etiopathogenetic inflammatory changes development in the mucosa of the gastroduodenal zone. The high prevalence of children chronic gastroduodenitis is an urgent medical and social problem. Recognition of the crucial role of Hp resulted the creation of multicomponent *Helicobacter* treatment programs aimed at eradication of the aetiological agent. The problem considered in this article is extremely important problem, since the efficiency of eradication is constantly decreasing due to the rapidly increasing Hp resistance to the used preparations. Modern HP-associated diseases treatment programs include a combination of two or three antibacterial ecobolics and antisecretory preparations. This article is dedicated the treatment of children chronic HP-associated gastroduodenitis. The article contains literature sources data and research results in application of various *Helicobacter pylori* therapy schemes among children with chronic gastroduodenitis. The present article analyzes the different distributed *Helicobacter* therapy schemes effectiveness. A very important work practical aspect concerns the feasibility of prophylactic pre-and probiotics and enterosorbents prescription, with proven citoprotective effect from the first days of beginning H. pylori eradication therapy. Also showed the high effectiveness of using immunocorrective preparations in this pathology treatment.

Key words: gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, treatment.

H. pylori на сегодняшний день – одна из распространенных инфекций среди детской популяции на земле.

Была доказана ведущая роль Hp в развитии большинства форм хронических гастродуоденитов, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка у взрослых и детей [1, 7, 9, 11, 13], MALT-лимфомы и не кардиального рака желудка [19, 20].

Открытие австралийскими лауреатами Нобелевской премии Робинот Уорреном и Барри Маршалом этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* (Hp) в возникновении хронических воспалительных заболеваний верхних этажей пищеварительного тракта позволило разработать новые подходы к лечению этой

группы больных [15].

По данным исследований [7, 8, 10, 11, 26] Нр определяется у 68,5 % детей различного возраста с хроническими гастродуоденитами, в 100 % случаев - при язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки и желудка.

В 1994г. Международное агентство по изучению рака дало заключение о том, что действие *Helicobacter pylori* "канцерогенно для человека" (канцероген I группы). Данное решение основано на том, что Нр является важнейшим этиопатогенетическим фактором в развитии язвенной болезни и хронического Нр-ассоциированного гастрита, что приводит к развитию атрофического мультифокального гастрита, аденокарциномы желудка (55% - в менее развитых странах, 42% - в целом), MALT- лимфомы.

Это чрезвычайно значимо для практической медицины, так как на начало XXI века распространенность Нр-инфекции составляет 80-90 % у жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70 % жителей Восточной Европы и Южной Америки, у 25-30 % проживающих в странах Западной Европы и США [2].

Признание важнейшей роли Нр повлекло за собой создание многокомпонентных антихеликобактерных программ лечения, которые направлены на эрадикацию самого возбудителя. Схемы лечения взрослых больных стали автоматически переноситься в педиатрическую практику, в своем большинстве представленные агрессивными и небезопасными для ребенка средствами. Современные программы лечения Нр-ассоциированных заболеваний включают в себя сочетание двух-трех антибактериальных средств и антисекреторных препаратов. Возникает парадокс: зачастую гораздо более тяжелые и даже угрожающие жизни состояния лечат меньшим количеством антибактериальных препаратов, чем Нр. Сегодня даже острые кишечные инфекции легкой, а иногда и средней степени тяжести инфекционисты предлагают лечить без антибиотиков. В случае Нр-инфицирования педиатр должен представлять, что даже успешная эрадикация не дает гарантии от реинфицирования. По данным литературы, риск реинфицирования детей уже через 6 месяцев после успешного лечения достаточно велик. Вместе с тем на фоне проведения антихеликобактерной терапии у детей довольно часто возникают побочные реакции и осложнения: аллергические и гепатотоксические реакции, нарушения микробиоценоза кишечника, моторные нарушения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ГЭР, ДГР). Эти обстоятельства часто ставят под сомнение целесообразность проведения антихеликобактерной терапии всем Нр-инфицированным детям.

Эффективность эрадикации постоянно снижается из-за быстро возрастающей резистентности Нр к используемым препаратам. Это часто связывают с выраженной нестабильностью и изменчивостью генома Нр, а также с широким использованием препаратов, входящих в схемы терапии, по другим показаниям.

Сапожниковым В.Г. и соавторами в 1995 году [8, 9] была предложена следующая схема трехкомпонентной терапии Нр-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, включающая в себя:

1. Де-нол, викалин, другие висмутсодержащие препараты.
2. Метронидазол (трихопол).
3. Оксациллин.

В 1997 году эта схема антихеликобактерной терапии у детей была ими уточнена [10] и включила в себя такие препараты, как:

1. Препараты коллоидного субстрата висмута (де-нол и т.д.).
2. Антипротозойные препараты (метронидазол, тинидазол) или нитрофурановые средства (фуразолидон, фурагин и т.д.).
3. Антибиотики (кларитид, оксациллин, амоксициллин и т.д.).

При выраженной гиперацидности желудочного содержимого, при отсутствии положительной динамики от трехкомпонентной терапии она усиливалась добавлением блокаторов протонных насосов типа омепразола или лансопризола, или добавлением блокаторов H₂-рецепторов гистамина типа ранитидина, фамотидина или детям старше 10 лет низатидина по 100 мг x 1 раз на ночь, роксатидина по 75-100 мг x 1 раз на ночь перед сном.

В связи с чрезвычайно высокой теоретической и практической актуальностью данной проблемы в 1987 году была создана Европейская группа по изучению инфекции Нр- European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSG) [22, 23].

На первой согласительной конференции EHSG в голландском городе Маастрихт в 1996 году было решено проводить каждые 4-5 лет регулярные совещания с целью разработки рекомендаций по диагностике и лечению Нр [22]. На этих совещаниях, которые проходили в дальнейшем в 2000 (Маастрихт II), 2005 (Маастрихт III), 2010 (Маастрихт IV) годах, выбирались в том числе оптимальные схемы антихеликобактерной эрадикационной терапии [22, 23, 24]. Основные положения Маастрихт IV опубликованы в мае 2012 года в журнале *Gut* (Великобритания) [24].

**Схема, алгоритм антихеликобактерной эрадикационной терапии
согласно рекомендациям IV маастрихтского консенсуса**

	Регионы с низким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину	Регионы с высоким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину
<i>Терапия 1 линии</i>	ИПП + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол Квадротерапия без препаратов висмута	Квадротерапия на основе препаратов висмута Последовательная терапия Квадротерапия без препаратов висмута
<i>Терапия 2 линии</i>	Квадротерапия без препаратов висмута ИПП + левофлоксацин + амоксициклав	ИПП + левофлоксацин + амоксициллин
<i>Терапия 3 линии</i>	Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности <i>Helicobacter pylori</i> к антибиотикам	
<i>Пациенты с аллергией на производные пенициллина</i>	ИПП + кларитромицин + метронидазол «Терапия спасения» ИПП + кларитромицин + левофлоксацин	Квадротерапия без препаратов висмута
<p><i>Квадротерапия на основе препаратов висмута - ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат</i></p> <p><i>Квадротерапия без препаратов висмута - ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол</i></p> <p><i>Последовательная терапия - ИПП + амоксициллин (первые 5 дн.), ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дн.)</i></p>		

Цель исследования – изучение и анализ разработанных схем антихеликобактерной терапии у детей с хроническими Нр-ассоциированными гастродуоденитами.

Материалы и методы исследования. Нами была изучена доступная литература по данной проблематике.

Результаты и их обсуждение.

Лечение больных детей с хроническими Нр-ассоциированными гастродуоденитами в стадии обострения включает в себя щадящую диету [15] и проведение эрадикационной антихеликобактерной трех- или четырехкомпонентной терапии. Сразу отметим, что необходимости в применении пятикомпонентной антихеликобактерной терапии ни у кого из исследованных больных детей не наблюдалось.

Применяемая данная схема [15] антихеликобактерной терапии у детей включала в себя следующие основные компоненты:

1. Висмута трикалия дицитрат (де-нол) - детям старше 6-9 лет в дозировке по 120-240 мг х 2 раза в день курсом от 7 до 21 суток в зависимости от клинической ситуации, массы тела, возраста больного ребенка.
2. Метронидазол - по 125-500 мг х 2 раза в день или нифурател (макмирор) по 100-400 мг х 2 раза в день, или энтерофурил по 100-400 мг х 2 раза в день курсом 7 суток.
3. Антибиотик (амоксициллин, ампициллин по 125-500 мг х 2 раза в сутки, или макролиды типа фромилида, кларитромицина, азитромицина по 125-500 мг х 2 раза в день 5-7 суток).
4. Ингибиторы протонных помп (омепразол, ультоп, контролок по 10-40 мг х 1 раз в день утром курсом 10-21 сутки в зависимости от степени выраженности гиперацидности в желудке, от индивидуальной клинической ситуации).

Необходимо отметить, что в 65 % случаев полной эрадикации Нр, ремиссии у больных, особенно младшего возраста, удалось достигнуть, используя трехкомпонентную (без ингибиторов протонных помп) схему антихеликобактерной терапии. В 35 % случаев, преимущественно у детей старше 12 лет - потребовалась четырехкомпонентная антихеликобактерная терапия для достижения полной многолетней ремиссии, эрадикации Нр.

В последние 10 лет было отмечено частое снижение чувствительности штаммов Нр к метронидазолу [15]. В сочетании с его плохой переносимостью, частыми побочными эффектами. Это привело к тому, что в последние 10 лет метронидазол перестали включать в схему антихеликобактерной терапии у детей, заменив его нифурателом (макмирором), который лишен этих ненужных эффектов, отлично переносится

детьми различной возрасту. Кроме этого нифурател обладает великолепной, противоямблиозной активностью. Кишечный лямблиоз определялся нами при выборочном исследовании кала у 80 % детей из 1400 обследованных.

Из антибиотиков, особенно в последние 7 лет предпочтение отдавали макролидам, которые обладают из этого ряда препаратов на сегодня максимальной антихеликобактерной активностью.

В 12 % случаев из всего числа 11400 пролеченных детей с Нр-ассоциированными гастродуоденитами в стадии обострения [15] приходилось прибегать к повторному назначению этиопатогенетической терапии спустя 3-9 месяцев после первого курса антихеликобактерной трехкомпонентной терапии, доводя ее до четырехкомпонентной.

У 240 детей с Нр-ассоциированными гастродуоденитами в возрасте старше 10 лет при упорном, рецидивирующем 2 раз и более обострениях заболевания после проведенного первичного антихеликобактерного лечения повторную Нр-эрадикационную терапию сочетали с назначаемым с целью иммунокоррекции препаратом иммуномакс, вводимым в дозировке 100 или 200 ЕД в зависимости от возраста 1 раз в сутки внутримышечно 6-дневным курсом (1, 2, 3 - 8, 9, 10 сутки) [15].

У всех тех больных при трехлетнем и более длительном дальнейшем наблюдении рецидивов обострения Нр-ассоциированных гастродуоденитов не наблюдалось. Что можно объяснить важностью своевременной иммунокоррекции вторичного иммунодефицитного состояния у детей с данной патологией [12, 13].

Другие ученые проанализировали [24] зависимость эффективности эрадикационной терапии от чувствительности штамма НР к кларитромицину. Суммарно по всем группам больных, в эрадикационную схему которых были включены макролиды, кларитромицин-чувствительные штаммы НР были выделены в 56,8% случаев, а кларитромицин-резистентные — в 43,2% случаев.

В связи с тем, что по уровню антибиотикорезистентности различные регионы могут отличаться, Маастрихт IV рекомендует использовать стандартную тройную терапию только в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину, не превышающей 15-20%. В регионах с высокой антибиотикорезистентностью, к которым, вероятно, относится большинство российских регионов, в качестве первой линии терапии рекомендуется квадротерапия с висмутом [24].

Стандартная квадротерапия предполагает, наряду с препаратом висмута, назначение ИПП, тетрациклина и метронидазола. По данным Malfertheiner P. с соавт. [14], в настоящее время она превышает эффективность стандартной тройной терапии (79,8% против 55,4%) в связи с негативным воздействием на зубы. Детям до 12 лет вместо тетрациклина в схему включают амоксициллин, который не утратил своей эффективности в отношении НР и к которому практически не отмечается резистентности.

Одним из способов повышения эффективности эрадикационной терапии, по мнению экспертов, [24] может быть увеличение продолжительности лечения.

Четыре метаанализа продемонстрировали сходные результаты: 10-дневная схема лечения увеличивает частоту эрадикации на 4%, 14-дневная — на 5-6%, по сравнению с недельной схемой терапии [19, 21]. Различий по частоте встречаемости побочных эффектов при этом выявлено не было. Согласно некоторым [19, 21] данным, схемы продолжительностью 7 дней значительно уступают 10-дневным, что делает обоснованным назначение последних.

В случае неэффективности схемы эрадикации первой линии консенсус Маастрихт IV [24] предлагает практическому врачу несколько приемлемых вариантов дальнейшей терапии второй линии. В качестве стандартной схемы эрадикации второй линии по-прежнему рекомендуется схема квадротерапии с ИПП, тетрациклином, метронидазолом и препаратами висмута (Де-Нол). В конце прошлого века данная схема позволяла добиться положительного результата эрадикации у 95% больных [5]. Хороший результат был подтвержден в испанском исследовании, проведенном в 2002 г. D. Vioxeda и соавт. [20]. Им удалось достичь эрадикации в 82% случаев после неудачной стандартной тройной терапии на основе ИПП. Азиатские исследования продемонстрировали, что четырехкомпонентная схема в Азии также является эффективной терапией второй линии [20]. Отсутствие кларитромицина в классической схеме терапии второй линии объясняет ее более высокую эффективность. Недавно проведенный метаанализ исследований, посвященных изучению четырехкомпонентной терапии, показал, что резистентность к метронидазолу имеет ограниченное влияние на результат при адекватных дозах и продолжительности лечения [6].

Возможным вариантом квадротерапии может быть замена метронидазола в схеме на нитрофураны [24]. Согласно российским исследованиям [3], у детей наиболее приемлемы нифурател (15 мг/кг/сут) или нифуроксазид (200 мг 2 раза в день). Мультицентровое исследование эффективности нифуроксазида в схеме тройной терапии (с ИПП и кларитромицином или амоксициллином) у детей нескольких городов России показало общую эффективность, равную 72% [15].

Альтернативой нитрофуранам может быть комбинация ИПП с амоксициллином и рифабутином (300 мг в сутки) [24] или левофлоксацином (500-1000 мг в сутки). Исследование Н.С. Cheng с соавт. [16] продемонстрировало примерно равную эффективность (86 и 87,5%) доз 500 мг и 1000 мг левофлоксацина в сутки в схеме тройной терапии (с ИПП и амоксициллином). По данным Н.С. Cheng с соавт., левофлокс-

сацин оказался немного более эффективным, по сравнению с рифабутином, в терапии упорно персистирующей НР-инфекции [17], однако его применение у детей ограничено возрастом 18 лет (вследствие возможного воздействия на хрящевую ткань) и риском развития тендинита.

Консенсус Маастрихт IV [24] впервые рекомендовал применение адьювантной терапии с целью повышения эффективности лечения. В одном из положений утверждается, что некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты (в частности, снижение частоты побочных эффектов).

Как было указано выше, инфекция *H. pylori*, воздействуя на организм, приводит к нарушению баланса микрофлоры толстой кишки, который усугубляется после перорального приема антибиотиков. Было установлено, что проведение стандартной антихеликобактерной терапии усугубляет микробиологический дисбаланс в кишечнике у 57,1% больных. Очень важный практический аспект работы касается целесообразности профилактического назначения пре- и пробиотиков, энтеросорбентов с доказанным цитомукопротективным эффектом с первых дней начала эрадикационной антихеликобактерной терапии, что снижает риск развития антибиотико-ассоциированной диареи в 10 раз [4].

Выводы

1. Оптимальной схемой антихеликобактерной терапии у детей с хроническими гастродуоденитами в настоящее время является следующее сочетание препаратов: висмута трикалия дицитрат + нифурател + макролид.

2. В качестве первой линии антихеликобактерной терапии оптимально использовать квадротерапию или последовательную терапию с амоксициллином и джозамицином.

3. В качестве второй линии терапии можно использовать квадротерапию с нитрофуранами или рифабутином/рифаксимином.

4. При необходимости третьей линии терапии необходимо предварительно оценивать чувствительность НР к антибиотикам и подбирать схему в соответствии с этими данными индивидуально.

5. При выраженной гиперацидности, особенно у детей старше 10 лет трехкомпонентная антихеликобактерная терапия должна дополняться четвертым компонентом - ингибитором протонных помп.

Литература

1. *Маев, И.В.* Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И.В. Маев, Голубев Н.Н. // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – № 28. – С. 1702–1706.

2. *Калинин, А.В.* Хронический гастрит / А.В. Калинин // В книге: Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. – М: Миклош, 2007. – С. 59–92.

3. *Корниенко, Е.А.* Пути повышения эффективности эрадикационной терапии у детей / Корниенко Е.А., Паролова Н.И. // Материалы симпозиума “Объединение усилий в лечении язвенной болезни”. – Москва. – РАГС, 2004. – С. 3–4.

4. *Корниенко, Е.А.* Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* / Е.А. Корниенко, В.Е. Милейко, В.А. Самокиш, О.Н. Нажиганов // Педиатрия. – 1999. – №1. – С. 37–41.

5. *Назаров, В.Е.* Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореферат диссертации доктора медицинских наук / В.Е. Назаров. – СПб. – 2002. – 40 с.

6. *Сапожников, В.Г.* Использование эхографии в диагностике гастродуоденальной патологии у детей / В.Г. Сапожников // Педиатрия. – 1990. – №10. – С. 57–61.

7. *Сапожников, В.Г.* О пилорическом геликобактериозе у детей / В.Г. Сапожников, Л.Г. Сапожников, А.П. Заблудский // Педиатрия. – 1993. – № 4. – С. 61–64.

8. *Сапожников, В.Г.* О лечении геликобактерпозитивных форм хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей / В.Г. Сапожников, В.А. Куликов // Педиатрия. – 1995. – №6. – С. 90–91.

9. *Сапожников, В.Г.* Хронические воспалительные заболевания органов гастродуоденальной зоны у детей / В.Г. Сапожников // Архангельск. – 1995.

10. *Сапожников, В.Г.* Современные методы диагностики и лечения гастродуоденальной патологии у детей / В.Г. Сапожников // Архангельск. – 1997.

11. *Сапожников, В.Г.* Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактериоза в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей / В.Г. Сапожников, П.А. Куклина // Педиатрия. – 1997. – №1. – С. 67–72.

12. *Сапожников, В.Г.* Иммунокорректирующая терапия у детей с хеликобактерассоциированными заболеваниями / В.Г. Сапожников, Л.К. Добродеева, В.П. Бюезеров // Российский педиатрический журнал. – 1998. – №2. – С. 66–67.

13. *Сапожников, В.Г.* Клиническое значение изучения факторов риска при хеликобактерпозитивной форме хронического гастродуоденита у детей / В.Г. Сапожников, Н.А. Куклина, Л.Л. Щеплягина // Рос-

сийский педиатрический журнал. – 1998. – №6. – С. 25–29.

14. Сапожников, В.Г. О патогистологической характеристике стенки желудка у детей с агрофизическими *Helicobacter*-ассоциированными формами гастритов / В.Г. Сапожников, Л.Г. Сапожников // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т.6. – №2. – 65–68.

15. Сапожников, В.Г. Лечение хеликобактерассоциированных гастродуоденитов у детей / В.Г. Сапожников, С.В. Сапожников // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – Тула: ТулГУ, 2013. – №1 (публ. 2-119). – <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2013-1/4570.pdf>

16. Применение нифуроксазида в эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний у детей / П.Л. Щербаков, С.И. Эрдес, М.Ю. Щербакова, Е.А. Корниенко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6. – №3. – С. 98–101.

17. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent *H. pylori* after a failed conventional triple therapy / H.C. Cheng, W.L. Chang, W.Y. Chen, H.B. Yang [et al.] // *Helicobacter*. – 2007. – №12. – P. 359–363.

18. *Gisbert, J.P.* Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failure / J.P. Gisbert, J.L. Gisbert, S. Marcos, R. Moreno-Otero, J.M. Pajares // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – N24. – P. 1469–1474.

19. *Yamaoka, Y.* Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors / Y. Yamaoka // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – 7(11). – P. 629–641.

20. *Lassen, A.T.* Acid-related disorders and use of antisecretory medication / Lassen A.T. // *Dan Med Bull.* – 2007. – 54(1). – P. 18–30.

21. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice / J.M. Lee, N.P. Breslin, D.K. Hyde [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – N13. – P. 489–496.

22. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // The European *Helicobacter pylori* study group (EHPGS). *Eur. J Gastroenterol Hepatol.* – 1997. – N9. – P. 1–2.

23. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. [et al.] // *Gut.* – 2007. – N56. – P. 772–781.

24. *Malfertheiner, P.* Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton I., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini O.F., Gisbert I.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. // Florence Consensus Report. *Gut.* – 2012. – 61(5). – P. 646–664.

25. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients / Qasim A., Sebastian S., Thornton O. [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – 21(1). – P. 91–96.

26. *Zablodski, A.* Endoscopic and Ultrasonic Diagnosis of Surgical Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract in Newborns and Infants / A. Zablodski, V. Sapozhnikov, A. Sapozhnikov, M. Sachec // *Surgery Child. Intern.* – 1994. – II. – P. 252–255.