

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТА В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО ВЫБОРА ПРИ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Бовбель И.Э., Малогин В.Ю., Воронович Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет,

УЗ г. Минска «17-я детская городская клиническая поликлиника»

1. **Резюме** Проблема эрадикации *Helicobacter pylori* является актуальной в связи с ростом резистентности к антибактериальным лекарственным средствам (кларитромицину). Высокая частота хеликобактерной инфекции в детской популяции обуславливает необходимость выбора схем и длительности лечения, оптимальных именно для детского возраста. Дополнение терапии первого выбора висмута трикалия дицитратом (Де-Нол) повышает эффективность эрадикации *H.pylori* у детей и подростков.
2. **Ключевые слова:** дети, подростки, *Helicobacter pylori*, эрадикация, висмута трикалия дицитрат, язва, гастрит.

Отформатировано

Отформатировано

Отформатировано

Helicobacter pylori (*H.pylori*) является общепризнанным этиопатогенетическим фактором в развитии большинства гастроудоденальных заболеваний. Частота инфицирования *H.pylori* детей в возрасте от 2 до 8 лет в развивающихся странах составляет около 10% в год, достигая у взрослых, в том числе в Республике Беларусь, до 80% [5, 13].

В зависимости от вирулентных свойств бактерий и генетических особенностей макроорганизма исходы инфекции *H.pylori* могут быть различны. Практически у всех инфицированных микроорганизм вызывает воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка, а также сопутствующие нарушения, обусловленные продуктами жизнедеятельности микроба. Фактором, способствующим высокой обсеменённости *H.pylori*, является дефицит Ig A. Длительная персистенция *H.pylori* может приводить к развитию атрофического мультифокального пангастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка, MALT-лимфомы [3, 6, 7].

Для развития гастрита необходима адгезия *H.pylori* к эпителию. Муциназа бактерий разрушает целостность слизи желудка, в результате чего повышается ее проницаемость

для водородных ионов; затем начинается экспрессия провоспалительных цитокинов и воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка. В ответ на воздействие токсинов микроба на слизистую оболочку эпителиальные клетки вырабатывают интерлейкин-8 (ИЛ-8), что вызывает хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. Последние, в свою очередь, экспрессируют ИЛ-1 β , являющийся не только мощным стимулятором воспалительной реакции, но также и ингибитором секреции соляной кислоты. Хемотаксические белки, высвобождаемые *H.pylori*, привлекают значительное количество лимфоцитов, снабжённых рецепторами для специфических соединений - нейротрансмиттеров, усиливающих моторную функцию желудка. Это, в свою очередь, ведет к чрезмерному выбросу кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку, вследствие чего развивается дуоденит.

Уреаза, главный фермент микроорганизма, расщепляет мочевины (в т.ч. пищевых продуктов, мочевины из кровяного русла) до аммония и углекислоты. Аммоний угнетает митохондриальное и клеточное дыхание, замедляет ответную воспалительную реакцию в месте присутствия возбудителя и в высоких концентрациях вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток. Морфологическим субстратом гиперсекреции является почти двукратное увеличение массы париетальных клеток и повышение их функциональной активности. Гиперплазия G-клеток приводит к последующей гипергастринемии и уменьшению плотности D-клеток, вырабатывающих соматостатин. Важным патогенетическим моментом является увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, возможно, вызванное длительной гипергастринемией. Все вышеперечисленное ведет к усилению секреции соляной кислоты и формированию повышенной кислотности желудочного сока – фактора агрессии в начальной стадии хеликобактериоза, приводящего к развитию активного антрального гастрита [1].

H. pylori продуцирует и ряд других, повреждающих ткань, ферментов: каталазу, препятствующую фагоцитозу бактерий; фосфолипазу, поражающую сурфактаноподобный фосфолипидный защитный слой слизистой оболочки; а также гемолизин, липазу, протеазу, оксидазу, многочисленные адгезины. Кроме токсических ферментов, некоторые штаммы бактерии синтезируют цитотоксины, действие которых определяет степень патогенности *H.pylori*, особенности возникающей воспалительной реакции и способность к язве- и канцерогенезу. Если штамм не способен синтезировать вакуолизирующий цитотоксин, процесс останавливается на стадии хронического гастрита [3].

Клиническая симптоматика заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и подростков, обусловленная хеликобактериозом (*гастрит, функциональная диспепсия, пептическая язва*), проявляется болями в животе, снижением аппетита, кислой отрыжкой,

тошнотой, рвотой, нарушением стула [2]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что инфекция *H.pylori* не ограничивается только местным воздействием на слизистую оболочку желудка, но способна проявлять и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.). Имеются доказательства роли *H.pylori* в генезе железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, задержке физического развития у детей, очаговой алопеции [6]. Предполагается, что данный микроорганизм имеет отношение к развитию таких соматических патологических состояний, как сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, синдром Рейно), аутоиммунные болезни и синдромы (аутоиммунный тиреозит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), поражения кожи (атопический дерматит, красный плоский лишай, розацеа и др.),

Эрадикация *H.pylori* является основой лечения ассоциированных с данной инфекцией заболеваний. Международными консенсусами определены четкие требования к схемам лечения: они должны быть эффективными, безопасными и обеспечивать хороший комплаенс [4]. Терапия считается успешной при достижении в контролируемых исследованиях уничтожения бактерий, как минимум, в 80% случаев при продолжительности курса 10-14 дней. Лекарственные препараты, используемые в эрадикационных схемах, должны вызывать не более 5% побочных эффектов, требующих вынужденной отмены терапии [16].

В настоящее время схемы лечения *H. pylori*-инфекции определены региональными рекомендациями, которые созданы на основе Маастрихтского Консенсуса-3 (2005 г.). Традиционным вариантом тройной эрадикационной терапии первого выбора, при условии резистентности *H.pylori* к кларитромицину <15%, является протокол: ингибитор протонной помпы (ИПП)+_амоксициллин+_кларитромицин [8, 10]. У детей эрадикация *H.pylori* проводится, как у взрослых, с расчетом суточных доз препаратов, исходя из массы тела ребенка [15]. Для успешного проведения терапии необходимо также учитывать аллергологический анамнез больного, наличие сопутствующей патологии и, что также немаловажно, распространенность в данном географическом регионе резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori*.

Суточные дозы препаратов, входящих в стандартные схемы эрадикации *H. pylori**

Висмута трикалия дицитрат	Детям с 4-х до 8 лет - 8 мг/кг/сут в 2 приема, от 8 до 12 лет - по 120 мг 2 раза, от 12 лет и старше - по 120 мг 4 раза или по 240 мг 2 раза в сутки
Омепразол	1 мг/кг (максимум 20 мг) 2 раза
Амоксициллин	50 мг/кг (максимум 1000 мг) 2 раза
Кларитромицин	15 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза
Метронидазол	20 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза
Тетрациклин (с 12 лет)	50 мг/кг (максимум 1000 мг) 2 раза

*- в соответствии с рекомендациями ESPAHAN И NASPGAN (2000 г.)

Несмотря на то, что Консенсус Массрихт-3 сделал попытку выработать глобальный подход к лечению *H. pylori*-инфекции, рекомендовать единую схему, приемлемую для всех регионов, практически невозможно из-за вариабельности локальной резистентности *H.pylori* к антибиотикам. Среди причин, приводящих к возникновению у *H.pylori* приобретенной резистентности, необходимо отметить увеличение количества пациентов, которым применяется эрадикационная терапия. Появление устойчивых микроорганизмов у детей и подростков может быть обусловлено их инфицированием резистентными к антибиотикам штаммами от родителей. Другой причиной является несоблюдение рекомендуемых схем терапии – применение низких доз препаратов, нарушение режимов приема, произвольная замена, укорочение или необоснованное удлинение сроков лечения.

Важным фактором появления резистентных штаммов является прием антибактериальных препаратов, не связанных с лечением инфекции *H.pylori*. Так, широкое использование макролидных антибиотиков для лечения инфекций дыхательных путей у детей увеличило устойчивость *H. pylori* к кларитромицину, которая в основном связана с изменением конфигурации рибосом вследствие точечной мутации в домене V 23S rРНК [17]. Исследование, проведенное в японских семьях, показало, что, несмотря на то, члены одной семьи обычно заражены идентичными штаммами *H.pylori*, резистентность к кларитромицину у детей выше [20]. Европейское проспективное мультицентровое исследование (1999-2002 гг.), выявило первичную резистентность к кларитромицину у 20% детей; вторичную, развившуюся непосредственно в процессе лечения хеликобактериоза – у 42% [18]. По данным Кудрявцевой Л.В. (2006 г.), первичная приобретенная резистентность *H.pylori* к кларитромицину в России достигает 20%. Можно предполагать, что аналогичная ситуация существует и в нашей стране. Согласно

рекомендациям Консенсуса «Маастрихт-3», препараты висмута входят в состав классических эрадикационных схем второго выбора, а также рекомендованы как терапия первого выбора, если резистентность к кларитромицину в регионе превышает 15-20% [9].

Однако не каждый препарат висмута активен в отношении *H.pylori*, минимальная ингибирующая концентрация (основной показатель активности) зафиксирована только для висмута трикалия дицитрата. Данная формула висмута высоко растворима в водной среде желудочного сока; сохраняет свою структуру в диапазоне pH между 1 и 7. Препарат снижает активность пепсина и пепсиногена за счет взаимодействия при низком значении pH отрицательно заряженных солей висмута с положительно заряженными группами пепсина, что приводит к инактивации фермента. Соли висмута увеличивают синтез простагландинов в стенке желудка, повышают секрецию слизи и бикарбоната, тем самым, оказывая цитопротективный эффект. Кроме того, под действием висмута трикалия дицитрата улучшается кровоснабжение желудка и двенадцатиперстной кишки, подавляется продукция ряда цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, обеспечивается реконструкция экстрацеллюлярного матрикса, восстанавливается кровоснабжение, оказывается репаративный эффект на слизистую оболочку.

Антихеликобактерные свойства висмута трикалия дицитрата обеспечиваются за счет снижения адгезии *H. pylori* к клеткам эпителия; ослабления действия ферментов микроорганизма, его разрушения за счет образования комплексов-депозитов на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве. При неблагоприятных условиях *H.pylori* может трансформироваться в атипичную кокковую форму, а затем вновь возвращаться в полноценную S-образную форму, что затрудняет проведение эрадикационной терапии. Висмута трикалия дицитрат, благодаря переходу водного раствора в коллоидный, легко проникает в желудочные ямки, захватывается эпителиоцитами и уничтожает бактерии, расположенные внутриклеточно. В монотерапии висмута трикалия дицитрат (*Де-Нол*) обеспечивает эрадикацию *H.pylori* у 27% больных. При этом к препарату не формируется резистентность [4].

Согласно данным Корниенко Е.А. и соавт., дополнение *Де-Нолом* эрадикационной схемы эзомепразол+кларитромицин+метронидазол” значительно повысило ее эффективность [11], что согласуется с результатами европейского исследования, проведенного Williamson R., Pirkin G.A., по мнению которых препарат способен преодолевать как первичную, так и вторичную антибиотикорезистентность *H.pylori* [21]. Таким образом, протоколы эрадикации *H. pylori* с применением висмута трикалия дицитрата являются одними из наиболее эффективных.

Высокая частота хеликобактерной инфекции в детской популяции обуславливает необходимость выбора схем и длительности лечения, оптимальных именно для детского возраста [14]. В последние годы отмечается снижение эффективности 7-дневных тройных схем эрадикационной терапии [12]. На наш взгляд, в педиатрической практике для повышения эффективности эрадикации инфекции *H.pylori* вряд ли приемлемо удлинение курса терапии до 14 дней, рекомендованное Консенсусом Маастрихт-3. Длительное назначение двух антибактериальных препаратов обуславливает их определенную агрессивную направленность также в отношении макроорганизма, поэтому приоритет следует отдавать более щадящим схемам. Для эффективной терапии *H. pylori*-инфекции у детей и подростков целесообразно использование схем, оптимальных именно для детского возраста, которые бы обеспечивали высокий процент эрадикации и сопровождалась минимумом побочных эффектов.

Цель исследования. Учитывая синергизм действия Де-Нола с антибиотиками, мы решили оценить эффективность 7-дневных схем терапии первого выбора: классической тройной и квадротерапии с включением висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) в лечении инфекции *H. pylori* у детей и подростков.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением были 57 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет с *H.pylori*-ассоциированными заболеваниями: 54 с хроническим гастритом и 3 - с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Обследование включало: сбор анамнеза, объективный осмотр, общеклинические лабораторные исследования, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с биопсией слизистой оболочки из антрального (2) и фундального (2) отделов желудка, морфологическое исследование гастробиоптатов, ультрасонографию органов брюшной полости.

Наблюдавшиеся дети и подростки получали лечение в УЗ г. Минска «17-я детская городская клиническая поликлиника» за период с 2009 по 2010 гг. ФГДС проводилась на базе диагностического отделения 2-й детской клинической больницы г. Минска

Критерии включения в исследование: наличие нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации, а также обнаружение бактериоскопическим методом *H.pylori* при морфологическом исследовании гастробиоптата. Для назначения лечения пациенты были рандомизированы на две группы. Родителям пациентов и подросткам подробно объяснялись цель, задачи, возможные результаты и побочные эффекты эрадикационной терапии, создавалась мотивация для проведения лечения, при тщательном соблюдении методических правил проведения эрадикации. **Критериями исключения являлись:** аллергические реакции в

анамнезе на антибиотики пенициллинового ряда и макролиды; прием во время исследования лекарственных препаратов, не входящих в схемы лечения.

Использовались две схемы лечения: 1-я – однонедельная тройная терапия: омепразол + амоксициллин + кларитромицин (25 пациентов), 2-я – однонедельная квадротерапия висмута трикалия дицитрат (*Де-Нол*) + омепразол + амоксициллин + кларитромицин (32 больных, в т.ч. 3 пациента с язвенной болезнью). Препараты назначались в общепринятых возрастных дозах, с учетом массы тела [15]. Отдельно анализировалась переносимость эрадикационной терапии: оценивались индивидуальные реакции детей на органолептические свойства препаратов, фиксировалось наличие или отсутствие проявлений аллергии и других побочных эффектов.

Контрольное ФГДС-исследование с биопсией было проведено у 50 детей и подростков, через 4-12 недель после окончания терапии, но не ранее чем через 2 недели после отмены назначения ингибитора протонной помпы (омепразола). Семь пациентов, начавших лечение, выбыли из дальнейшего исследования из-за отказа от повторной эндоскопии (3 человека из 1-й группы и 4 - из 2-й). Констатация успешной эрадикации осуществлялась морфологическим методом – полное отсутствие микроорганизма во всех полях зрения при микроскопическом исследовании гистологического препарата.

При оценке эффективности лечения проводилась по основным анализируемым показателям были: 1) ИТТ (Intention to treat (ITT) – показывающий процентное отношение вылечившихся (избавившихся от хеликобактерной инфекции) пациентов к общему количеству, начавших лечение); 2) и Per Protocol (PP (Per protocol) – равный процентному отношению вылечившихся пациентов к числу тех, кто провел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом).

Результаты исследования и обсуждение. Наследственная отягощенность по язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и раку желудка выявлена у 13 (22,8 %) пациентов. Наиболее часто дети и подростки жаловались на рецидивирующие боли в верхней половине живота, умеренной интенсивности и беспокоящие более 3-х месяцев. Отмечалась связь возникновения абдоминальных болей ~~с временем приема~~ пищи (“голодные” и после еды), возникновение ~~новторных~~ болей после погрешностей в диете; в пяти случаях отмечались ночные боли. Несколько реже предъявлялись такие жалобы, как раннее насыщение, снижение аппетита, тошнота, отрыжка. До назначения антихеликобактерной терапии болезненность при пальпации в эпигастрии и пилородуоденальной зоне отмечалась практически у всех пациентов.

При ЭФГДС у 3-х детей была впервые выявлена язва двенадцатиперстной кишки (ДПК), в 8 случаях – эрозии антрального отдела желудка и/или ДПК. Нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта: гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом I и II степени выявлена у 5-ти и 3-х обследованных соответственно; в 2-х случаях отмечался дуодено-гастральный рефлюкс. По данным ультрасонографии у 10 пациентов имелись сопутствующие дискинезии желчного пузыря.

Результаты эрадикации *H. pylori*-инфекции представлены в таблице 1. В группе наблюдаемых пациентов, пролеченных согласно протоколу ОАК-7, ~~по показателю ИТТ~~ эрадикация была достигнута: по показателю ИТТ - в 68% случаев, по РР – в 77,7% случаев. Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом (ДОАК-7) оказалась более успешной, чем классический вариант тройной терапии, и обеспечивала э эрадикацию по показателю ИТТ - в 81,2 %, РР –92,8% случаев.

Таким образом, дополнение стандартной схемы, рекомендованной Консенсусом «Маастрихт-3», препаратом *Де-Нол*, значительно (на 15,1%) повысило ~~(на 15,1%)~~ эффективность эрадикации *H.pylori*-инфекции. Это подтверждает тот факт, что *Де-Нол* способен преодолевать как первичную, так и вторичную антибиотикорезистентность патогена.

Таблица 1

Результаты эрадикационной терапии

№	Протокол	Количество больных	Результат эрадикации <i>H. pylori</i>		Частота эрадикации			
			НР(-) Достигнута	НР(+) Не достигнута	ИТТ		РР	
					абс.	%	абс.	%
1	ОАК-7	25	17	5	17	68,0	17	77,7
2	ДОАК-7	32	26	2	26	81,2	26	92,8

После лечения *HP*-инфекции большинство пациентов (46) не предъявляло жалоб на боли в животе, независимо от результатов эрадикации. Следовательно, проведенная антибактериальная терапия, даже неудачная, может приводить к улучшению самочувствия больного. С другой стороны, отсутствие жалоб и объективной болезненности еще не могут быть достаточным основанием для суждения о результативности терапии.

При контрольной ФГДС эрозивно-язвенных изменений желудка и 12-перстной кишки не выявлено. В таблице 2 представлена динамика воспалительных изменений в слизистой оболочке антрального отдела желудка до проведения антихеликобактерной терапии и у детей и подростков с достигнутой эрадикацией.

Таблица 2

Динамика воспалительных изменений до проведения антихеликобактерной терапии (НР+) и с достигнутой эрадикацией (НР-)

Слизистая оболочка антрального отдела желудка	до эрадикации (НР+)/с достигнутой эрадикацией (НР-)			
	I схема (n=25 / n=17)		II схема (n=32 / n=26)	
	абс.	%	абс.	%
Активность воспаления				
-	- / 3	- / 17,6	- / 5	- / 19,2
+	7 / 9	28,0 / 53,0	9 / 18	28,1 / 69,2
++	16 / 5	64,0 / 29,4	18 / 3	56,2 / 11,6
+++	2 / -	8,0 / -	5 / -	15,7 / -
Интенсивность воспаления				
-	- / 3	- / 17,65	- / 6	- / 21,4
+	8 / 11	32,0 / 64,7	11 / 17	34,6 / 65,4
++	13 / 3	52,0 / 17,65	15 / 3	47,5 / 14,3
+++	4 / -	16,0 / -	6 / -	17,9 / 3,6

Одним из важных практических вопросов является возможность обратного развития тех воспалительных изменений, которые возникают в желудке при инфицировании *H. pylori*. Гистологические исследования биоптатов у пациентов с достигнутой эрадикацией *H. pylori* показали, что у большинства из них уменьшилась, либо исчезла

нейтрофильная и мононуклеарная инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Выраженной (3-й степени) активности воспаления после успешной эрадикации не обнаружено ни у одного больного. Морфологическая картина активности воспаления слизистой оболочки желудка у пациентов, получавших квадротерапию первого выбора с включением *Де-Нола*, характеризовалась более значительными положительными сдвигами (рис.1). Вероятно, отмечаемые гистологические изменения связаны с противовоспалительным действием *Де-Нола*.

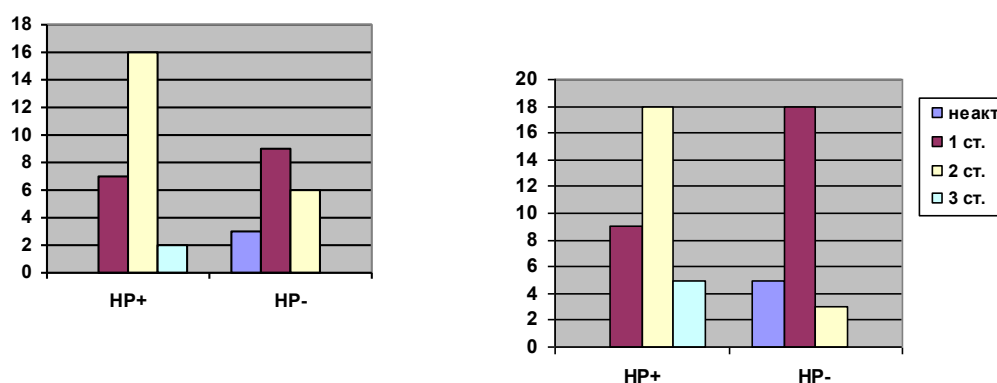


Схема I - ОАК

Схема II - ДОАК

Рис.1. Сравнительная оценка динамики активности воспаления при назначении разных схем: до антихеликобактерного лечения (HP+) и с достигнутой эрадикацией (HP-).

Побочные эффекты/переносимость лечения. На прием препаратов, используемых в схемах лечения, не было выявлено случаев кожной сыпи или других аллергических реакций. В течение первых 2-х суток от начала терапии четыре пациента (2 – из первой и 2 – из второй группы) сообщили об увеличении частоты стула до 3-4 раз в сутки, трое указывали на тошноту. Выраженных побочных эффектов, приведших к прекращению лечения, у наблюдаемых нами детей и подростков не отмечалось.

Заключение

4.3. Схема ОАК-7 с включением висмута трикалия дицитрата (*Де-Нол*) обеспечивает высокий процент (93%) эрадикации *H.pylori* у детей и подростков.

Формат: Список

2-4. У абсолютного большинства пациентов (88,4%) после успешной эрадикационной терапии с использованием препарата *Де-Нол* происходит обратное развитие ~~и уменьшение~~ морфологической картины ~~и~~ воспалительных изменений слизистой оболочки желудка.

3-5. Полученные нами данные позволяют рекомендовать четырехкомпонентную схему (висмута трикалия дицитрат (*Де-Нол*) + ИПП + Кларитромицин + Амоксициллин) в качестве терапии первого выбора ~~при~~ для ~~лечения~~ хронического гастрита и язвенной болезни ДПК, ассоциированных с *H. pylori*, — хеликобактер-ассоциированных заболеваний у детей и подростков

Литература

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Репринт. 2006. — с 5-е.
2. Бовбель И.Э. Сравнительный анализ клинико-морфологических изменений и показателей липидного обмена, уровня среднемолекулярных пептидов у детей с хроническим гастродуоденитом. Автореф. дисс.; канд. мед. наук. Минск, 1999. — с. 22е.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Краткое практическое руководство. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — с. 144 е.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Пути оптимизации лечения *Helicobacter pylori*-инфекции. Сравнительная эффективность тройной и квадротерапии используемых в качестве схем первой линии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 5. 2004. — С. ...
5. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: рекомендации Консенсуса Маастрихт III и комментарии. Пособие для врачей. / Пиманов С.И., Макаренко Е.В. — Витебск: Издательство ВГМУ, 2007. — с. 48 е.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М., Медпрактика, 2003. — с. 412-е.
7. Корниенко Е.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Методическое пособие для врачей. СПб, 2009. — с. 56 е.
8. Лапина Т.Л. Макролидный антибиотик кларитромицин в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения. Том 8, №1, 2006. С.39-42.
9. Логинов А.Ф. «Маастрихт-3» — современная тактика диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека. №12 (127) 2006. - С. 46-48.
10. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) // Гастроэнтерология. Приложение к журналу *Consilicium medicum* №1, 2006. С.3- 8.
11. Паролова Н.И. Сравнительная оценка эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у детей // Автореф. дисс. канд. СПб, 2008, с. 22е.
12. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Анализ эффективности протоколов эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* // Рецепт. — 2005. - № 1. — С. 19-23.
13. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Королева Ю.И. Возможности проведения эмпирической эрадикационной терапии у больных дуоденальной язвой в Республике Беларусь // Рецепт. — 2006. - № 1 (45). — С. 56-60.
14. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Современные принципы антихеликобактерной терапии у

детей// Русский Медицинский Журнал. Том 13, № 3, 2005. С.137-139.

15. Gold B.,D., Colletti R.B., Abbott M. et al. Helicobacter pylori infection in children: Recommendations and treatment. – J.Pediatric Gastroenterol. Nutr., 2000, v.31, № 5. – P.490-497.
16. McLoughin R., Racz I., O'Morain C. Therapy of Helicobacter pylori. – Helicobacter, 2003, v.9, s.1, p. 42-48.
17. Megraud F. Helicobacter pylori and macrolide antibiotics. – Berlin, Berkhauser Verlag, 2002, p. 243-260.
18. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. – Gut, 2004, v. 53, № 9, p. 1374-1384.
19. Jafri N.S., Homung C.A., Howden C.W. Meta-analysis sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naïve to treatment. - Ann- Intern- Med-, 2008. v. 19.
20. Taneike I., Goshi S., Tamura Y. et al. Emergence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori with a high prevalence in children compared with their parents. - Helicobacter, 2002, v.7, p. 879-882.
21. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of Helicobacter pylori ? // Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998/ Ed. By R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. – Dordrecht; Boston; London Kluver Acad. Publ., 1998. – P. 416-425.