

УДК 616.33-002.2

Обзор

ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Н. И. Зрячкин — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Ананьева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, соискатель кафедры педиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования.

ERADICATION THERAPY IN CHILDREN: THE CHOICE OF THE OPTIMAL TREATMENT REGIMEN (REVIEW)

N. I. Zryachkin — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pediatrics of the Institute of Professional Training of Higher Qualifications and Additional Professional Education, Professor, DSc; **O. V. Ananyeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Candidate of Department of Pediatrics of the Institute of Professional Training of Higher Qualifications and Additional Professional Education.

Дата поступления — 01.06.2018 г.

Дата принятия в печать — 13.06.2019 г.

Зрячкин Н. И., Ананьева О. В. Эрадикационная терапия у детей: выбор оптимальной схемы лечения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (2): 225–231.

Обзор посвящен выбору оптимальной схемы эрадикационной терапии у детей. В число задач при лечении детей с гастроудоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, входят: эрадикация возбудителя, восстановление поврежденной слизистой оболочки и профилактика рецидива инфекции. Особое значение в составе эрадикационных схем имеет выбор антибактериальных препаратов. Основными требованиями, предъявляемыми к схемам антихеликобактерной терапии, используемым в педиатрической практике, являются: показатель эрадикации не менее 80%, экономическая доступность, хорошая переносимость с минимальной выраженностью побочных реакций, оптимальная кратность приема. Анализ ряда отечественных и зарубежных исследований показал, что недостаточная приверженность пациента к терапии, наличие антибактериальной резистентности, факторов патогенности в ряде штаммов *H. pylori* оказывают отрицательное влияние на эффективность лечения и также должны учитываться при выборе терапевтической тактики. Успешная эрадикация *H. pylori* в большинстве случаев зависит от используемых препаратов, однако влияние на результат оказывает и выбор оптимальной схемы лечения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, резистентность, ингибиторы протонной помпы

Zryachkin NI, Ananyeva OV. Eradication therapy in children: the choice of the optimal treatment regimen (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (2): 225–231.

The review is devoted to the choice of the optimal treatment regimen of eradication therapy in children. Main tasks in the treatment of children with gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* are eradication of the pathogen, restoration of the damaged mucosa and prevention of recurrence of the infection. A particular importance in the composition of eradication schemes is the choice of antibacterial drugs. The main requirements for anti-*Helicobacter* therapy regimens used in pediatric practice are: eradication rate of at least 80%, economic accessibility, good tolerability with minimal severity of adverse reactions, optimal frequency of admission. An analysis of a number of domestic and foreign studies has shown that insufficient adherence of the patient to therapy, the presence of antibacterial resistance, pathogenicity factors in a number of strains of *H. pylori* have a negative effect on the effectiveness of treatment and should also be taken into account when choosing therapeutic tactics. Successful eradication of *H. pylori* in most cases depends on the drugs used, but the choice of the optimal treatment regimen also has an impact on the result.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, resistance, proton pump inhibitors.

Болезни органов пищеварения представляют собой одну из важнейших проблем современной клинической педиатрии. Сохраняется устойчивая

мировая тенденция к росту количества детей, больных воспалительными заболеваниями гастроудоденальной зоны с хроническим рецидивирующим течением и высоким риском ранней инвалидизации [1, 2]. Особую актуальность приобретают проблемы своевременной диагностики, адекватной оценки кли-

Ответственный автор — Ананьева Олеся Викторовна
Тел.: +7 (987) 3042537
E-mail: sar_med@mail.ru

нических проявлений, эффективности лечения детей с хроническими поражениями желудочно-кишечного тракта на различных уровнях, успешной реабилитации и профилактики столь распространенной патологии [3].

В последнее десятилетие фиксируется неуклонный рост (в 2-2,5 раза) распространенности поражения системы пищеварения у детей. По сведениям различных авторов [3, 4], данное явление связывается как с непосредственным ростом количества больных, так и с усовершенствованием методов диагностических процедур.

Проведенный в 2014 г. анализ показателей распространенности болезней органов пищеварения у детей в Российской Федерации за последние 20 лет выявил их значительный рост, в том числе увеличение количества заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [5]. В настоящее время хроническая патология верхнего отдела пищеварительного тракта занимает наибольшую долю в структуре хронической заболеваемости у детей, а хронические гастриты и гастродуодениты составляют около 65% всей гастроэнтерологической патологии [6]. В структуре патологии пищеварительного тракта доля хронического гастродуоденита составляет почти 45% у детей младшего школьного возраста, 73% — среди детей среднего школьного возраста и 65% — среди старших школьников. Распространенность поражения пищеварительного тракта достигает своего максимума в подростковом возрасте: в 13-17 лет у юношей и в 12-16 лет у девушек [7].

Следует отметить, что для последнего десятилетия характерен не только неуклонный рост заболеваемости детей хроническими гастритами и гастродуоденитами, но и дебют данной патологии в более раннем возрасте [8].

Одной из основных причин, приводящих к хроническим воспалительным заболеваниям верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является инфекционный фактор [9].

Инфекция *Helicobacter pylori* представляет собой ведущий этиологический фактор в формировании гастрита и гастродуоденита у детей [10, 11]. Хеликобактер — микроаэрофильная, уреазопродуцирующая, грамположительная бактерия спиралевидной формы, со жгутиками, расположенными на одном из полюсов, и вызывающая образование и течение воспалительно-дегенеративных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее оптимальной для существования хеликобактера является среда с pH от 3,0 до 6,0, что сопоставимо с условиями в антральном отделе желудка.

По мнению ряда микробиологов и инфекционистов [12, 13], *Helicobacter pylori* представляет собой условно-патогенный микроорганизм. Хроническое воспаление, спровоцированное хеликобактером, может привести к уничтожению желез с последующим замещением фиброзной тканью участков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Атрофический процесс развивается в среднем у половины пациентов с хеликобактерной инфекцией. Длительная персистенция микроорганизма в свою очередь может являться причиной развития атрофического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка, MALT-лимфомы [14].

Хеликобактерная инфекция характеризуется широким распространением, включая и нашу страну, где, по разнообразным данным, инфицированы

до 90% взрослого населения [15]. Инфицирование *H. pylori* начинается в 6-месячном возрасте и прогрессивно нарастает, достигая показателя взрослых у детей к 12-14 годам. Дети получают инфекцию от взрослых членов семьи. С возрастом доля носителей хеликобактера и степень обсеменения слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки увеличиваются.

По результатам эпидемиологических исследований в различных регионах России частота инфицированности детей *Helicobacter pylori* примерно одинакова: в Москве 69,0%, Омске 75,0%, Барнауле 50,0%, Нижнем Новгороде 61,0%, Новосибирске 48,1%, Челябинске 74,0%, Находке 80,0%, Уфе 82,3%. Аналогичный показатель в начале XXI в., по данным литературы, составлял 60,0-70,0% [16-18].

Существует множество исследований, подтверждающих связь между хеликобактерной инфекцией и развитием хронических гастритов, гастродуоденитов и язвенной болезни у детей [19]. Рядом отечественных и зарубежных авторов [17, 20, 47] показано, что в детском возрасте с хеликобактерной инфекцией ассоциировано до 80% случаев гастрита и до 100% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Инфицированность хеликобактером детей сопровождается высокой частотой эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (53%), максимальной при наличии антител к *H. pylori* (77,0%). Установлено, что у 15-20% пациентов с антральным хеликобактер-позитивным гастритом в течение жизни развивается язвенная болезнь.

Врач-педиатр в практике встречается с многообразными клиническими проявлениями *Helicobacter pylori* инфекции — от бессимптомного носительства до хронического гастрита и гастродуоденита (включая эрозивный гастродуоденит) и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Маастрихтским V/Флорентийским консенсусом хронический гастрит признан инфекционным заболеванием независимо от симптомов и осложнений с соответствующим клиническим посылом: все *H. pylori*-инфицированные пациенты требуют терапии [19].

Основными задачами при лечении детей с патологией пищеварительного тракта ассоциированной с хеликобактером, является эрадикация возбудителя, восстановление поврежденной слизистой оболочки и предупреждение развития рецидива заболевания. С этой целью используются поликомпонентные схемы лечения, утвержденные на международном и федеральном уровнях: рекомендации консенсуса Maastricht V 2015 г. [21], клинические стандарты методов диагностики и лечения болезней органов пищеварения (приказ МЗ РФ от 07.11.2012 №638н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки» [22]; приказ МЗ РФ от 28.12.2012 №1598н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените» [23]), клинические стандарты диагностики и лечения XIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 2013 г. [24, 25].

Еще в ходе консенсуса Maastricht III были утверждены педиатрические аспекты инфекции *Helicobacter pylori*, при этом внимание акцентировано на следующих положениях: а) показания к эрадикации не ограничиваются наличием язвенной болезни; б) несвоевременно проведенная эрадикационная терапия

у детей значительно повышает риск формирования атрофии слизистой оболочки желудка.

Потребность в разработке общего подхода к диагностике и терапии инфекции *Helicobacter pylori*, базирующегося на опыте ведущих европейских исследователей, позволила сформировать рекомендованный консенсусом Maastricht IV рабочий алгоритм обследования и лечения, включающий следующие этапы:

- 1) ребенку с жалобами на абдоминальные боли в животе длительностью более двух недель показана диагностика *Helicobacter pylori* с применением неинвазивных методов;
- 2) осуществление эрадикационной терапии;
- 3) проведение эндоскопического обследования желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori*-позитивных пациентов;
- 4) в случае обнаружения язвенного дефекта провести повторный курс эрадикации;
- 5) проведение терапии при выявлении гастродуоденита;
- 6) контроль эффективности эрадикации путем неинвазивного метода (предпочтительно дыхательного теста) спустя две недели и шесть месяцев после завершения терапии.

Основные тезисы по лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, сформулированные V Маастрихтским консенсусом, следующие: увеличение продолжительности режимов лечения до 14 дней; необходимость применения висмут-содержащей квадротерапии, а также двойных доз ИПП. Наиболее значимыми факторами, влияющими на эффективность лечения, определены: комплаенс, увеличение продолжительности приема, отсутствие метронидазоловой резистентности, удвоение дозы ИПП [35, 38].

Применительно к российским условиям решающим методом диагностики *H. pylori* является быстрый уреазный тест, проводимый во время эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ. Для верификации наличия или отсутствия *H. pylori* в практической работе должно использоваться взятие биоптатов из антрального отдела и тела желудка. Для подтверждения эрадикации может использоваться моноклональный тест определения антигена *H. pylori* в кале [19, 35].

Принятые в Риме рекомендации ESPGHAN устанавливают следующий алгоритм показаний к эрадикации у детей:

- 1) дети должны обследоваться на *Helicobacter pylori* в том случае, если есть основания для исключения органического заболевания, а выраженность симптомов оправдывает риск терапии;
- 2) если *Helicobacter pylori* выявлен в ходе эндоскопического обследования, лечение должно быть назначено.

Таким образом, лечение детей с хеликобактерной инфекцией необходимо проводить только при получении убедительных данных о ее наличии. Назначение схемы лечения должно быть строго обоснованным, продуманным и дифференцированным [26, 27].

В настоящее время для лечения детей с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с хеликобактером, используются различные варианты сочетания антихеликобактерных препаратов. В качестве терапии первой линии практикуют «классическую» тройную схему, включающую ингибитор протонной помпы (ИПП) и два антибиотика (кларитромицин и амоксициллин) в течение 10-14 дней [24,

28-30]. Данная схема лечения рекомендована консенсусом Maastricht V для использования в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину. В регионах с резистентностью к кларитромицину более 20% в качестве стартовой терапии применяют квадротерапию — с дополнительным включением препаратов висмута или последовательную терапию. Отмечено, что использование последовательной (sequential) схемы эрадикации хеликобактера сопровождается высокими показателями элиминации возбудителя в сравнении с традиционной схемой лечения [31].

Ингибиторы протонной помпы обуславливают антихеликобактерный эффект путем повышения pH желудочного секрета, а также усиливают противомикробное действие антибактериальных препаратов, входящих в эрадикационную схему [32, 33]. В щелочной среде вегетативные формы хеликобактера, находящиеся на поверхности слизистой оболочки, погибают от воздействия образованного ими же аммиака, а кокковые формы бактерий переходят в вегетативную форму и становятся доступными воздействию антибиотиков [34].

Для эффективной эрадикации ключевое значение имеет выбор антибактериальных препаратов. Схемы антихеликобактерной терапии, применяемые в педиатрической практике, должны иметь показатель эрадикации не менее 80%, быть экономически доступными, препараты должны хорошо переноситься пациентами, иметь слабо выраженные побочные действия и оптимальную кратность приема [35, 36]. Этим требованиям отвечают такие антибактериальные препараты, как кларитромицин и амоксициллин [37]. Кларитромицин — полусинтетический 14-членный макролид широкого спектра действия, подавляющий хеликобактер в минимальной концентрации [38]. Кларитромицин обладает устойчивостью к низким значениям pH, сохраняя в кислой среде желудка высокую антихеликобактерную активность [36, 39-41]. При пероральном приеме быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, независимо от приема пищи. Препарат биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита; биодоступность составляет 52-55%. Кларитромицин обладает иммуностимулирующими свойствами: его концентрация в мононуклеарных клетках (лимфоцитах, лейкоцитах, макрофагах) превышает сывороточную концентрацию в 16-24 раза, а в нейтрофилах — в 20-38 раз [42]. Усиление противомикробного эффекта препарата обуславливается инфильтрацией слизистой оболочки лейкоцитами при хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии, а также тем, что в присутствии кларитромицина увеличивается фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов [37, 43].

Данный лекарственный препарат малотоксичен, хорошо переносится: побочные эффекты проявляются только при назначении в высоких дозах или продолжительном курсе лечения. Кларитромицин активен в отношении бактериальных биопленок, которые представляют собой полимерный матрикс, защищающий бактерии от реакций иммунной системы макроорганизма и действия антибиотиков [38, 42]. Кроме того, кларитромицин имеет выраженный синергизм с ингибиторами протонной помпы. ИПП последнего поколения, подавляющие секрецию соляной кислоты, в сочетании с антибиотиками обеспечивают полноценную эрадикацию хеликобактера даже при наличии резистентных штаммов [38, 44].

Вторым антибактериальным препаратом, включенным в терапию первой линии, является амоксициллин — препарат широкого спектра действия, относящийся к группе β -лактамовых антибиотиков и подгруппе аминопенициллинов. Амоксициллин нарушает процесс образования мембраны бактериальной клетки путем ингибирования синтеза пенициллинсвязывающих ферментов, участвующих в биосинтезе пептидогликана — основного компонента клеточной стенки микроорганизма. Результатом воздействия амоксициллина является утрата способности микробной клетки противодействовать осмотическому градиенту, и происходит ее набухание и разрушение [40]. Резистентность хеликобактера к амоксициллину развивается достаточно редко [45] и сочетается с низкими значениями минимальной подавляющей концентрации в отношении хеликобактеров (0,03 мг/л) [39]. Бактерицидный эффект амоксициллина значительно увеличивается в нейтральной среде, поэтому в сочетании с ингибиторами протонной помпы препарат демонстрирует высокую эффективность. Амоксициллин быстро всасывается из кишечника (максимальная концентрация достигается через 1-2 часа) и кумулируется в слизистой оболочке, затем частично метаболизируется в печени и выводится почками (80% путем канальцевой экскреции, 20% путем клубочковой фильтрации) [14].

Активным антихеликобактерным препаратом, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения [46], а также ряда зарубежных исследований [47], является тинидазол — противомикробный препарат из группы нитроимидазолов, метаболизируется в печени с образованием активных гидроксильных производных, подавляющих рост чувствительных к нему микроорганизмов. Тинидазол угнетает синтез, повреждает структуру ДНК и ингибирует репликацию патогенных микроорганизмов. Около половины препарата в неизменном виде выводится с желчью, четверть — почками и около 12% — в виде метаболитов [38]. Препарат включен в схемы эрадикации хеликобактера Маастрихтской согласительной конференцией еще в 1996 г.; эффективность его использования продемонстрирована также в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [38, 40, 42, 47].

Некоторыми авторами доказано, что традиционные схемы, основанные на комбинации коллоидного субцитрата висмута, нитрофурановых препаратов и амоксициллина, характеризуются достаточно высокой эффективностью [48], в том числе в связи с низкой резистентностью к препаратам нитрофуранового ряда. В настоящий момент из лекарственных средств данной категории препарат выбора для лечения больных с хеликобактерной инфекцией является нифуратель. Это антибактериальный синтетический препарат широкого спектра действия, который входит в стандарты лечения больных с хеликобактерной инфекцией. Установлено, что использование нифурателя в схемах эрадикационной терапии обеспечивает быстрое исчезновение основных клинических симптомов и нормализацию эндоскопических показателей, достаточно высокий уровень эрадикации, при этом не развиваются серьезные побочные эффекты. Применение нифурателя оказывается также экономически оправданным [49]. Нифуратель обладает выраженной антихеликобактерной активностью в отношении штаммов хеликобактера, резистентных к метронидазолу; по своему эффекту напоминает фуразолидон, но в противоположность

от последнего, безвреден для детей и хорошо переносится. Эффективность схем эрадикации хеликобактера, в которые включен нифуратель, составляет более 90% [50].

Таким образом, успешная эрадикация хеликобактера в большинстве случаев обусловлена рекомендованными препаратами, однако эффективность терапии в свою очередь зависит и от выбора схемы лечения.

В последние годы отмечена тенденция к снижению результативности традиционных схем эрадикационной терапии, связанная в первую очередь с резистентностью хеликобактера к ряду антибактериальных препаратов, в частности к кларитромицину вследствие широкого применения макролидов [39, 43, 51]. Одним из путей преодоления устойчивости хеликобактера к кларитромицину является использование последовательной 10-дневной схемы лечения [38], при которой в первые пять дней назначают ингибиторы протонной помпы и амоксициллин, а в следующие пять дней — ингибиторы протонной помпы, кларитромицин и тинидазол. Амоксициллин воздействует на штаммы хеликобактера, резистентные к кларитромицину, а дальнейшее применение кларитромицина и тинидазола ликвидирует иные штаммы возбудителя, в таком случае наличие резистентности к кларитромицину оказывает менее заметное негативное влияние на эффективность данной схемы в сравнении с типовой тройной терапией [31]. Более того, при применении последовательной терапии снижается количество неблагоприятных эффектов за счет уменьшения медикаментозной нагрузки на организм.

Схема последовательной терапии рекомендована Европейской группой по изучению хеликобактерной инфекции в 2008 г., а также рядом отечественных и зарубежных исследователей в качестве терапии первой линии [31, 52, 53].

Таким образом, учитывая широкое распространение штаммов хеликобактера, резистентных к кларитромицину [39, 43, 44, 51], данная схема является одним из наиболее перспективных режимов эрадикации.

На эффективность эрадикационной терапии оказывает влияние патогенность штамма хеликобактера, наиболее важными факторами которой являются CagA и VacA. В ряде отечественных исследований показано, что тяжесть воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка ассоциирована с интенсивностью гуморального иммунного ответа организма к CagA-антигену *H. pylori* и наличием CagA-, VacA1- и BabA2-генов [53, 54].

Кроме того, установлено, что в группе VacAS1/CagA-положительных пациентов можно получить более высокий показатель эрадикации, что обусловлено провоспалительными свойствами и повышенной плотностью колонизации слизистой оболочки штаммами бактерий с данным генотипом [55].

Р. М. Левит с соавт. [56] и Е. М. Спивак с соавт. [57] обнаружили, что у детей с хроническим гастродуоденитом персистенция вируса Эпштейна — Барр встречается в 49,2% случаев с одинаковой частотой в теле и антральном отделе и втрое реже в двенадцатиперстной кишке. При Hp-ассоциированной инфекции это способствует колонизации слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, и такое микст-инфицирование приводит к формированию распространенного выраженного воспа-

ления, усилению внутриэпителиальной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации.

Помимо резистентности хеликобактера к антибактериальным препаратам, снижение эффективности эрадикации может быть обусловлено низким комплаенсом вследствие наличия побочных эффектов, конкурентными путями метаболизма и фармакокинетикой используемых лекарственных препаратов, препятствующих реализации антихеликобактерного действия [40, 53].

Важнейшим требованием к эрадикационной терапии в педиатрической практике является частота возникновения побочных явлений, не превышающая 5% [45]. Побочные эффекты (тошнота, диарея, аллергические реакции и пр.) при использовании схем стандартной тройной терапии наблюдаются, по данным различных авторов, с частотой от 19,8 до 38,3% случаев [20, 26, 53]. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты связаны с назначением антибактериальных препаратов, и проявляются они в виде аллергических реакций, диспепсических симптомов, реже возникают нарушения со стороны центральной нервной системы и нарушения функции печени. Доказано, что увеличение количества побочных эффектов прямо пропорционально продолжительности проводимой терапии [58, 59]. Плохая переносимость лечения оказывает негативное влияние на соблюдение пациентом предписанного режима и, соответственно, на эффективность эрадикации.

Таким образом, недостаточная приверженность к лечению, наличие антибактериальной резистентности, присутствие факторов патогенности в ряде штаммов хеликобактера должны обязательно учитываться при выборе оптимальной схемы лечения. Необходима разработка новых схем и подходов к лечению детей с хеликобактерной инфекцией.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — О. В. Ананьева; утверждение рукописи для публикации — Н. И. Зрячкин.

References (Литература)

1. Matkivsky RA. Evaluation of the effectiveness of medical rehabilitation of children with chronic diseases of the digestive system. *Medical almanac* 2012; 2: 193-5. Russian (Маткивский Р.А. Оценка эффективности медицинской реабилитации детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения. *Медицинский альманах* 2012; 2: 193-5).
2. Sapozhnikov VG. Echography of the stomach and duodenum in children // *Herald of new medical technologies* (electronic journal) 2013; 1. Publication 2-146. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4596.pdf>. (reference date is December 20, 2013). Russian (Сапожников В.Г. Эхография желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Вестник новых медицинских технологий* (электронный журнал) 2013; 1. Публикация 2-146. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4596.pdf>. (дата обращения 20.12.2013)).
3. Vorobyeva AV. On the problem of treatment of chronic gastroduodenitis in children. *Bulletin of new medical technologies* (electronic journal) 2013; 1. Publication 2-203. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf> (reference date is December 20, 2013). Russian (Воробьева А.В. О проблеме лечения хронического гастроуденита у детей. *Вестник новых медицинских технологий* (электронный журнал) 2013; 1. Публикация 2-203. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf> (дата обращения 20.12.2013)).
4. Sapozhnikov VG, Vorobyova AV. Objective criteria for chronic diseases of the digestive organs in children. *Bulletin of new medical technologies* (electronic journal) 2015; 1. Publication 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5062.pdf> (reference date is January 28, 2015). DOI: 10.12737/7593. Russian (Сапожников В.Г.,

Воробьева А.В. Объективные критерии хронических заболеваний органов пищеварения у детей. *Вестник новых медицинских технологий* (электронный журнал) 2015; 1. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5062.pdf> (дата обращения 28.01.2015). DOI:10.12737/7593).

5. Sapozhnikov VG. Helicobacter-associated gastro-duodenitis in children. *Medical Newspaper* 2014; 42: 9. Russian (Сапожников В.Г. Хеликобактер-ассоциированные гастроудениты у детей. *Медицинская газета* 2014; 42: 9).
6. Zryachkin NI, Chebotareva GI, Buchkova TN. Chronic gastritis and gastroduodenitis in children of preschool and school age (1st and 2nd parts). *Questions of children's dietology* 2015; 4: 46-51; 5: 55-61. Russian (Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастроуденит у детей дошкольного и школьного возраста (1-я и 2-я части). *Вопросы детской диетологии* 2015; 4: 46-51; 5: 55-61).
7. Zaprudnov AM, Grigoriev KI, Kharitonova LA, Bogomaz LV, Yudina TM. Problems and prospects of modern pediatric gastroenterology. *Pediatrics* 2016; 6: 10-8. Russian (Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Богомаз Л.В., Юдина Т.М. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии. *Педиатрия* 2016. 6: 10-8).
8. Parolova NI, Kornienko EA, Antonov PV, Egorova MB, Gorbunov EF, Dmitrienko MA. Innovative approach in the treatment of *H. pylori* infection in children. *Russian Medical Journal* 2015; 22: 1339-40. Russian (Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Антонов П.В., Егорова М.Б., Горбунов Е.Ф., Дмитриенко М.А. Инновационный подход в терапии инфекции *H. pylori* у детей. *Российский медицинский журнал* 2015; 22: 1339-40).
9. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori Infection. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115 (25): 429-36.
10. Livzan MA. Post-eradication period of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Consilium medicum* 2010; 3: 36-40. Russian (Ливзан М.А. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. *Consilium medicum* 2010; 3: 36-40).
11. Osadchuk MA, Zolotovitskaya AM, Kireeva NV, Nikolenko SN, Kvetnoy IM. Clinical endoscopic and morphofunctional indicators in assessing the development of gastroesophageal reflux disease in different age groups. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology* 2012; 22 (5): 30-6. Russian (Осадчук М.А., Золотова А.М., Киреева Н.В., Николенько С.Н., Кветной И.М. Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2012; 22 (5): 30-6).
12. Apenchenko YuS, Chervinets VM, Ivanova II, et al. Microbiocenosis of the upper digestive tract in children with GERD and chronic gastroduodenitis. *Clinical laboratory diagnostics* 2013; 4: 40-3. Russian (Апенченко Ю.С., Червинец В.М., Иванова И.И. и др. Микробиоценоз верхних отделов пищеварительного тракта у детей с ГЭРБ и хроническим гастроуденитом. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013; 4: 40-3).
13. Chernin VV, Bondarenko VM, Bazlov SN. Place of *H. pylori* and dysbacteriosis of the gastroduodenal zone in the etiology and pathogenesis of YB and CG. In: *Multidisciplinary approach to gastroenterological problems: theses of XXXIX session. Moscow, 2013*; p. 49-50. Russian (Чернин В.В., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Место *H. pylori* и дисбактериоза гастроуденальной зоны в этиологии и патогенезе ЯБ и ХГ. В кн: *Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам: сб. тез. XXXIX сессии. М., 2013*; с. 49-50).
14. O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14 (4): 230-40.
15. Skvortsov VV. Topical issues of diagnosis and treatment of antral gastritis type B. *Polyclinic* 2012; 1: 1. Russian (Скворцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В. *Поликлиника* 2012; 1:1).
16. Tobokhov AV, Nikolaev VN, Protopyrova AI. Changes in the motility of the esophagus and stomach in certain pathological conditions of the stomach. *Bulletin of the Eastern Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012; 4 (86): 105-8. Russian (Тобохов А.В., Николаев В.Н.,

Протопопова А. И. Изменения моторики пищевода и желудка при некоторых патологических состояниях желудка. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012; 4 (86): 105-8).

17. Zakharova IN, Osmanov IM, Pykov MI. Instrumental diagnosis of functional disorders of the gastrointestinal tract in the practice of a pediatrician and pediatric gastroenterologist. *Consilium Medicum: Pediatrics* 2018; 1: 79-89. Russian (Захарова И. Н., Османов И. М., Пыков М. И. Инструментальная диагностика функциональных нарушений ЖКТ в практике педиатра и детского гастроэнтеролога. *Consilium Medicum: Педиатрия* 2018; 1: 79-89).

18. Brawner KM, Kumar R, Serrano CA. Helicobacter pylori infection is associated with an altered gastric microbiota in children. *Mucosal Immunol* 2017; 10 (5): 1169-77.

19. Starostin BD. Treatment of Helicobacter infection: Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gastroenterology of St. Petersburg* 2017; 1: 2-22. Russian (Старостин Б. Д. Лечение Helicobacter pylori инфекции: Маастрихтский V/Флорентийский консенсусный отчет. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2017; 1: 2-22).

20. Hooi JKY, Lai WY, Wk N. Global prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2017; 1-10.

21. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6-30.

22. On approval of the standard of specialized medical care for children with gastric ulcer and duodenal ulcer: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 07.11.2012 №638n. Moscow, 2012. Russian (Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: приказ МЗ РФ от 07.11.2012 №638н. М., 2012).

23. On approval of the standard of specialized medical care for children with gastritis and duodenitis: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 28.12.2012 №1598n. Moscow, 2012. Russian (Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените: приказ МЗ РФ от 28.12.2012 №1598н. М., 2012).

24. Shcherbakov AP. Helicobacter pylori infection in children (recommendations of ESPGHAN and NASPGHAN 2010). The attending physician 2011; 6: 46-58. Russian (Щербаков А. П. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года). *Лечащий врач* 2011; 6: 46-58).

25. Standards for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (Fifth Moscow Agreement). In: Proceedings of the 13th Congress of the NGO. Moscow, 2013. Russian (Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (пятое Московское соглашение). В кн: *Материалы XIII съезда НОГР*. М., 2013).

26. Derkach VV. Possibilities of allergen-specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis in children. *Modern problems of science and education* 2012; 2: 28. Russian (Деркач В. В. Возможности аллергенспецифической иммунотерапии в лечении atopического дерматита у детей. *Современные проблемы науки и образования* 2012; 2: 28).

27. Zyryanov SK. Pharmacokinetics of medicines in children of different age groups. *Medical technologies: Evaluation of choice* 2011; 2: 70-6. Russian (Зырянов С. К. Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп. *Медицинские технологии: Оценка выбора* 2011; 2: 70-6).

28. Kornienko EA. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in children in the light of the recommendations of international consensus Maastricht IV. *Questions of children's dietology* 2013; 5: 73-9. Russian (Корниенко Е. А. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт IV. *Вопросы детской диетологии* 2013; 5: 73-9).

29. Polunina TV. Combined therapy of acid-dependent diseases. *Russian Medical Journal* 2013; 13: 25-9. Russian (Полунина Т. В. Комбинированная терапия кислотозависимых заболеваний. *Русский медицинский журнал* 2013; 13: 25-9).

30. Tkachenko EI. Optimization of treatment of diseases associated with Helicobacter pylori. *The doctor* 2012; 1: 36-8. Russian (Ткаченко Е. И. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. *Врач* 2012; 1: 36-8).

31. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA. Treatment of Helicobacter pylori infection: mainstream and novation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology* 2017; 27 (4): 4-21. Russian (Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А. Лечение инфекции Helicobacter pylori: мейнстрим и новации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2017; 27 (4): 4-21).

32. Bordin DS, Embutnieks YuV. Pathogenetic treatment of gastroesophageal reflux disease: evidence base. *Effective pharmacotherapy* 2018. 16: 8-13. Russian (Бордин Д. С., Эм бутниекс Ю. В. Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база. *Эффективная фармакотерапия* 2018. 16: 8-13).

33. Avvakumova NV, Chibiyeva LG, Vasilyev NN. Clinical and morphological characteristics of the gastric mucosa in patients with acid-related diseases. *Medical Sciences* 2016; 3 (04): 8-10. Russian (Аввакумова Н. В., Чибыева Л. Г., Васильев Н. Н. Клинико-морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных кислотозависимыми заболеваниями. *Медицинские науки* 2016; 3 (04): 8-10).

34. Makhov VM, Turko TV, Volodina TV, Kulesh IA. Proton pump inhibitors are the main link in the treatment of acid-dependent pathology. *Gastroenterology* 2013; 13: 698-701. Russian (Махов В. М., Турко Т. В., Володина Т. В., Кулеш И. А. Ингибиторы протонной помпы — основное звено в лечении кислотозависимой патологии. *Гастроэнтерология* 2013; 13: 698-701).

35. Rakitin B. V. Information about the consensus conference on the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection Maastricht V: Report by M. Ley at the 42nd Scientific Session of the TsNIIG, March 2-3, 2016. Russian (Ракитин Б. В. Информация о согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori «Маастрихт V»: доклад М. Лея на 42-й научной сессии ЦНИИГ, 2-3 марта 2016).

36. Kazyulin AN, Partsvania-Vinogradova EV, Dicheva DT. Optimization of antihelicobacter therapy in modern clinical practice. *Consilium Medicum* 2016; 8: 32-6. Russian (Казюлин А. Н., Парцвания-Виноградова Е. В., Дичева Д. Т. Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике. *Consilium Medicum* 2016; 8: 32-6).

37. Simanenkov VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, Svarval AV, Savilova IV, Ferman RS. Helicobacter pylori resistance to antimicrobials based on bacteriological testing. *Attending physician* 2015; 4: 15-9. Russian (Симаненков В. И., Захарова Н. В., Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Савилова И. В., Ферман Р. С. Резистентность Helicobacter pylori к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач* 2015; 4: 15-9).

38. Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: The provisions of the consensus Maastricht V (2015). *Archive of internal medicine: Clinical guidelines* 2017; 2: 85-94. Russian (Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: Положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.). *Архив внутренней медицины: Клинические рекомендации* 2017; 2: 85-94).

39. Isaeva GSh. Helicobacter pylori resistance to antibacterial drugs and methods for its determination. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2010; 1: 57-66. Russian (Исаева Г. Ш. Резистентность Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам и методы ее определения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2010; 1: 57-66).

40. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (6): 991-1003.

41. Sapozhnikov VG. Optimal scheme of anti-Helicobacter therapy in children: Selected materials of the XXII Congress of Children's Gastroenterologists of Russia and CIS countries. *Questions of children's dietology* 2015; 2: 82-3. Russian (Сапожников В. Г. Оптимальная схема антихеликобактерной терапии у детей: Избранные материалы XXII конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. *Вопросы детской диетологии* 2015; 2: 82-3).

42. Lapina TL, Tertychnyy AS, Nasretidinova ER. Results of long-term follow-up of patients with chronic gastritis after eradication of *H. pylori* infection. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology* 2015; 4: 101-8. Russian (Лапина Т.Л., Тertychnyy А.С., Насретдинова Э.Р. Итоги длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2015; 4: 101-8).
43. Kasiri KA, Khoshde AI, Karimi A, Sedehi M, Kasiri N. Comparison of amoxicillin and metronidazole effect on three-drug regimen for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Adv Pharm Technol Res.* 2017; 8 (2): 63-6.
44. Maev IV. The reasons for the ineffectiveness of anti-*Helicobacter* therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2013; 6: 62-72. Russian (Маев И.В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2013; 6: 62-72).
45. Akbulut UE, Fidan S, Emeksiz HC, Ors OP. Duodenal pathologies in children: a single-center experience. *J Pediatr* 2018; 94 (3): 273-8.
46. Lapina TL, Tertychnyy AS, Pirogov SS. Dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa in patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis: is everything so clear? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology* 2015; 3: 90-101. Russian (Лапина Т.Л., Тertychnyy А.С., Пирогов С.С. Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом: все ли так однозначно? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2015; 3: 90-101).
47. Yazdanbod A, Salimian S, Habibzadeh S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in Iranian patients with functional dyspepsia: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Med Sci* 2015; 5: 964-9.
48. Shaikh T, Fallone CA. Effectiveness of second-through sixth-line salvage *Helicobacter pylori* treatment: Bismuth quadruple therapy is almost always a reasonable choice. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 11: 17152.
49. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life* 2017; 10 (2): 112-7.
50. Uspensky YuP. Actual questions of diagnosis and treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Polyclinic* 2014; 2: 22-7. Russian (Успенский Ю.П. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Поликлиника* 2014; 2: 22-7).
51. Uspensky YuP. Analysis of the World Data on *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin. *Vestnik of practical doctor* 2012; 2: 20-7. Russian (Успенский Ю.П. Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. *Вестник практического врача* 2012; 2: 20-7).
52. Osadchuk MM. *Helicobacteriosis*: Actual and unsolved problems of pathogenesis and treatment. *Practical medicine* 2012; 1 (56): 16-21. Russian (Осадчук М.М. Хеликобактериоз: Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения. *Практическая медицина* 2012; 1 (56): 16-21).
53. Nizhevich AA, Akhmadeeva ZN, Kuchina ES, Sataev VU. Antihelicobacter therapy in children with chronic gastroduodenal pathology: a comparison of sequential and «classical» treatment regimens. *Practical Medicine* 2014; 1 (77): 65-7. Russian (Нижевич А.А., Ахмадеева З.Н., Кучина Е.С., Сатаев В.У. Антихеликобактерная терапия у детей с хронической гастродуоденальной патологией: сравнение последовательной и «классической» схем лечения. *Практическая медицина* 2014; 1 (77): 65-7).
54. Nizhevich AA, Usmanova IZ, Elicheva ZM, Akhmadeeva EN, Sataev VU. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children in the Republic of Bashkortostan: the role of HLA antigens. *Hematology Bulletin* 2009; 4: 41-2. Russian (Нижевич А.А., Усманова И.З., Еlicheva З.М., Ахмадеева Э.Н., Сатаев В.У. Факторы риска инфицирования *Helicobacter pylori*-инфекцией у детей в Республике Башкортостан: роль HLA-антигенов. *Вестник гематологии* 2009; 4: 41-2).
55. Lyalikova YuV, Miroshnichenko VA, Tishchenko NM. Prevalence of genotypes of VacA and CagA *Helicobacter pylori* in children and adults in the city of Vladivostok. *Modern problems of science and education* 2012; 4: 1-8. Russian (Ляликова Ю.В., Мирошниченко В.А., Тищенко Н.М. Распространенность генотипов VacA и CagA *Helicobacter pylori* у детей и взрослых города Владивостока. *Современные проблемы науки и образования* 2012; 4: 1-8).
56. Levit MR, Spivak EM, Akkuratova IS. The effect of the persistence of Epstein — Barr infection on the inflammatory process in the gastric mucosa and the effectiveness of anti-*Helicobacter* therapy in children with chronic gastroduodenitis. In: *Topical problems of abdominal pathology in children: Materials of the Jubilee XX International Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and countries CIS. Moscow, 2013*; p. 100-2. Russian (Левит М.Р., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Влияние персистенции инфекции Эпштейна—Барр на воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и эффективность антихеликобактерной терапии при хронических гастродуоденитах у детей. В кн: *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. М., 2013*; с. 100-2).
57. Spivak YeM, Levit RM, Akkuratova IS, Nadyozhin AS. Chronic gastroduodenitis in children: clinical options, diagnostic and treatment features. *Yaroslavl: Filigran, 2016*; 172 p. Russian (Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надёжин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. *Ярославль: Филигрань, 2016*; 172 с.).
58. Maev IV. Effect of polymorphism of the CYP2C19 gene on the efficacy of using proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *The attending physician* 2011; 7: 93-5. Russian (Маев И.В. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Лечащий врач* 2011; 7: 93-5).
59. Komarov FI, Rapoport SI. *Guide to gastroenterology. Moscow: MIA, 2010*; 864 p. Russian (Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Руководство по гастроэнтерологии. М.: МИА, 2010*; 864 с.).