

Лечение болезней желудочно-кишечного тракта, связанных с хеликобактерной инфекцией у детей

А.Н.Грацианская

Российский государственный медицинский университет, Москва

В обзоре освещены вопросы патогенеза, диагностики и лечения *Helicobacter pylori*-инфекции у детей, согласно современным представлениям о состоянии проблемы. Приводятся трех- и четырехкомпонентные схемы антихеликобактерной терапии у детей и взрослых, рекомендуемые курсы лечения и возрастные дозы препаратов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз, диагностика, дети, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, метронидазол, амоксициллин, ингибиторы протонной помпы, омепразол, лансопразол, пантопразол, фуразолидон, ранитидин-висмута-цитрат, резистентность

Treatment of gastrointestinal diseases related to *Helicobacter pylori* infection in children

A.N.Gratsianskaya

Russian State Medical University, Moscow

This article reviews the problems related to pathogenesis, diagnosis and treatment of infection with *Helicobacter pylori* in children according to the current concepts of the problem concerned. Also given are three- and four-component regimens of anti-helicobacter therapy in children and adults, as well as recommended therapeutic courses and age-specific doses of the drugs involved

Key words: *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis, diagnosis, children, clarithromycin, roxithromycin, metronidazole, amoxicillin, proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, furazolidone, ranitidine bismuth citrate, resistance

История открытия инфекции, вызывающей язвенную болезнь и хронический гастрит, уходит далеко в прошлое. Сообщения о находках спиралевидных бактерий в желудке животных появились в начале XX века (W.Kreinitz, 1906). Однако роль бактерий в этиологии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта была доказана и признана значительно позднее. Началом «новейшей» истории изучения *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) считают 1983 г., когда R.Warren и B.Marshall впервые в журнале The Lancet сообщили об открытии и успешном культивировании новой бактерии, выделенной из биоптатов больных пептической язвой и гастритом [1]. Описание бактерии, которая вначале была названа *Campilobacter pyloridis*, а затем получила название *Helicobacter pylori*, выяснение ее роли в развитии заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта является выдающимся достижением гастроэнтерологии XX века. В 1990 г. пилорический хеликобактериоз офици-

ально включен в международную классификацию гастритов как хеликобактерный гастрит (или гастрит, ассоциированный с хеликобактериозом, гастрит типа В, активный хронический гастрит) [2]. Интерес к проблеме со временем возрастал и открывались новые ее аспекты: в 1994 г. ВОЗ признала *H. pylori* канцерогеном 1-го порядка (облигатным канцерогеном) – ведущим патогенетическим механизмом не только язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, но и злокачественной лимфомы желудка (MALToma – Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma) и рака желудка [3–6]; изучается роль *H. pylori*-инфекции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8]. В настоящее время связь *H. pylori*-инфекции с развитием гастродуоденальной патологии не оставляет сомнений ни у взрослых, ни у детских гастроэнтерологов. Эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах мира, показали высокую распространенность инфекции *H. pylori* не только среди взрослого населения, но и среди детей. Имеющиеся данные свидетельствуют о более высокой распространенности *H. pylori*-ассоциированных заболеваний среди российских детей, чем в странах Европы и Северной Америки. Частота выявления *H. pylori*-инфекции у детей с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта превышает 50% среди детей в возрасте 7–11 лет и составляет почти 80% у старших детей [9].

Для корреспонденции:

Грацианская Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета

Адрес. 117513, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон (095) 261-2308

E-mail gracia@df.ru

Статья поступила 10.06.2003 г., принята к печати 13.08.2003 г.

H. pylori представляет собой короткую S-образную бактерию с гладкой оболочкой, на одном из полюсов имеет 5–6 жгутиков, с помощью которых активно передвигается в желудочной слизи. При попадании в просвет желудка бактерия оказывается в чрезвычайно агрессивной кислой среде, практически непригодной для обитания микроорганизмов. Однако благодаря способности продуцировать фермент уреазу *H. pylori* может превращать мочевину, которая проникает в просвет желудка путем протопевания через стенки капилляров, в аммиак и двуокись углерода. Аммиак и двуокись углерода нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока и создают локальное защелачивание вокруг каждой клетки *H. pylori*. В окружении облачка аммиака *H. pylori* активно передвигается при помощи жгутиков. Активность бактерий приводит к разрушению слизистого слоя и обуславливает контакт желудочного сока со стенкой органа, происходит повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [10, 11].

Как было показано в исследованиях на экспериментальных животных и добровольцах, инкубационный период составляет 6–8 дней, эндоскопические признаки гастрита определяются уже на 10-й день [14].

Пути передачи *H. pylori*-инфекции окончательно не установлены. Определенным является контактный путь передачи инфекции от человека к человеку – чаще всего орально-оральным путем или через предметы личной гигиены (о чем свидетельствует факт выделения *H. pylori* из зубного налета), но возможно также заражение фекально-оральным путем, поскольку в фекалиях могут находиться кокковые формы возбудителя [13]. Неоднократно было показано, что хеликобактериоз – «семейное» заболевание, причем, чем ниже социальный статус семьи, тем выше частота распространенности *H. pylori*. Существует достоверная зависимость между распространенностью инфекции *H. pylori* у детей и присутствием инфекции в их семье [14, 15]. Обычно у всех *H. pylori*-позитивных членов семьи выделяется один и тот же штамм бактерии. Дети чаще всего инфицируются от родителей или друг от друга.

По некоторым сведениям, источником инфекции могут быть домашние животные, хотя и нет достаточных оснований назвать наличие в семье собаки или кошки фактором риска заражения *H. pylori* [16–18].

Возможно и ятрогенное инфицирование с поверхности недостаточно тщательно обработанного эндоскопа или желудочного зонда [19].

Характерных клинических проявлений *H. pylori*-инфекции не выявлено: это обычные симптомы заболеваний гастродуоденальной зоны (в основном – разной степени выраженности болевой синдром и диспепсические явления (тошнота, рвота, отрыжка) [20, 21]), и ни один из них не патогномичен для хеликобактериоза.

При эндоскопическом исследовании обнаруживаются различные варианты поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, и наиболее характерными являются язвенные поражения, плоские выбухания (лимфоидные фолликулы) в антральном отделе желудка («бульжная мостовая») [22], мутная слизь в желудке; гиперемия, отек и утолщение складок слизистой [23]. Таким образом, если при эндоскопии обнаружены вышеперечисленные изменения слизистой, необходимо провести диагностические тесты на присутствие *H. pylori*.

Для диагностики *H. pylori*-инфекции к настоящему времени имеется богатый арсенал методов, но принципиально все они делятся на инвазивные, которые требуют проведения эндоскопии, поскольку для исследования нужны биоптаты слизистой оболочки, и неинвазивные, т. е. не требующие эндоскопического вмешательства. Можно также разделить диагностические методы на прямые, т. е. те, что позволяют увидеть непосредственно микроорганизм (гистологический и бактериологический методы), и косвенные, при помощи которых получают свидетельства присутствия *H. pylori* в организме (наличие антител к *H. pylori* в крови при серологическом исследовании, уреазные тесты, основанные на способности *H. pylori* расщеплять мочевину с образованием аммиака, что приводит к ощелачиванию среды и изменению цвета индикатора). Все методики имеют свои преимущества и недостатки (табл. 1).

Диагностика *H. pylori* у пациентов, предъявляющих гастроэнтерологические жалобы, обычно не вызывает затруднений, поскольку таким больным показано проведение эндоскопии и достаточно положительного результата одного теста. Положительный результат диагностического теста предполагает назначение эрадикационной терапии.

Единственным совершенным методом борьбы с *H. pylori*-инфекцией, особенно для развивающихся стран, могла бы стать вакцинация. Многочисленные исследования на животных показали, что вакцинация может предупредить и даже вылечить *H. pylori*-инфекцию, но механизм действия антихеликобактерных вакцин остается неясным. Неоднократно было показано, что защитное действие вакцины не связано с

Таблица 1. Тесты, используемые для диагностики *H. pylori*-инфекции

Тест	Преимущества	Недостатки
Инвазивные (с использованием биоптатов)		
Уреазный	Быстрый и простой в постановке	Недостаточно чувствителен и специфичен
Гистологический	Может дать дополнительную информацию о состоянии слизистой оболочки желудка	Чувствительность зависит от опытности проводящего тест
Бактериологический	Позволяет определить чувствительность к антибиотикам	Трудоемкий и дорогостоящий, результаты отсрочены. Чувствительность зависит от опытности проводящего тест
Полимеразная цепная реакция	Высокочувствителен и специфичен. Материалом может служить биоптат, желудочный сок, смыв полости рта, зубной налет, копрофильтрат	При наличии хорошо отлаженной техники проведения практически лишен недостатков
Неинвазивные		
Серологический	Относительно дешев и доступен. Качественные «офисные» тесты позволяют определить <i>H. pylori</i> «не отходя от больного»	Не может применяться для быстрой оценки результатов лечения, поскольку достоверное снижение титра антител наблюдается лишь спустя 6 мес после успешного лечения
Дыхательный	Безболезненный	Некоторые требуют применения радиоактивных материалов

Таблица 2. Состав эрадикационных схем «первой» и «второй линии» согласно «Маастрихтскому соглашению» (2000)

Эрадикационная терапия «первой линии» (трехкомпонентная терапия)			
Ингибитор протонной помпы* (или ранитидин висмута цитрат) 2 раза в сутки	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки (или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки)	
Эрадикационная терапия «второй линии» (квадротерапия)			
Коллоидный субцитрат/субсалицилат висмута 120 мг 4 раза в сутки	Ингибитор протонной помпы* 2 раза в сутки	Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки	Метронидазол 500 мг 2 раза в сутки

*Оптимальные дозы омепразола – 20 мг 2 раза в сутки, лансопразола – 30 мг 2 раза в сутки и пантопразола 40 мг 2 раза в сутки.

*Оптимальные дозы омепразола – 20 мг 2 раза в сутки, лансопризола – 30 мг 2 раза в сутки и пантопризола 40 мг 2 раза в сутки.

Таблица 3. Эрадикационные анти-*H. pylori* схемы, рекомендуемые Российской группой по изучению *H. pylori* для детей

Трехкомпонентная терапия («первой линии») – курс лечения 7 дней			
Дети до 7 лет*	Коллоидный субцитрат висмута по 120 мг 2 раза в сутки	Метронидазол (тинидазол) 250 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 500 мг 2 раза в сутки
Дети старше 7 лет	Коллоидный субцитрат висмута по 240 мг 2 раза в сутки	Метронидазол (тинидазол) 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки
Четырехкомпонентная терапия («второй линии») – курс лечения 7 дней			
Дети до 7 лет	Коллоидный субцитрат висмута по 120 мг 2 раза в сутки	Метронидазол (тинидазол) 250 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 500 мг 2 раза в сутки Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки
Дети старше 7 лет	Коллоидный субцитрат висмута по 240 мг 2 раза в сутки	Метронидазол (тинидазол) 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки Омепразол 10 мг 2 раза в сутки

* У детей до 5 лет лечение *H. pylori* проводить нецелесообразно.

образованием антител. Так или иначе, «прививки от хеликобактериоза» пока не существует, и усилия врача должны быть направлены на ее уничтожение в каждом конкретном случае.

Несмотря на то, что *in vitro* *H. pylori* высокочувствителен к медикаментозному воздействию, лечение *H. pylori*-инфекции – сложная задача.

Идеальной эрадикационную терапию можно считать, если она отвечает следующим требованиям:

- постоянно высокий уровень эрадикации *H. pylori* (не менее 80%);
- простой режим приема (что обеспечит высокую «приверженность к лечению»);
- низкая частота серьезных побочных эффектов, вынуждающих прервать лечение;
- экономичность.

Соблюдение этих требований приобретает особенно важное значение в педиатрической практике. Монотерапия неэффективна, как и лечение двумя препаратами. Рекомендуется проводить трехкомпонентную терапию с использованием двух антимикробных агентов в сочетании с антисекреторным препаратом, (ингибитор протонного насоса или блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов) или четырехкомпонентную терапию (добавляется препарат висмута). Продолжительность лечения – не менее 7 дней.

При назначении лечения следует предусматривать возможность неудачи и одновременно планировать эрадикационную терапию «первой» и «второй линии». Лечение взрос-

лых больных следует проводить, опираясь на Европейские рекомендации, принятые в г. Маастрихт (2000) [24], которые рекомендуют 7-дневные антихеликобактерные схемы, представленные в табл. 2. В настоящее время не существует международных педиатрических рекомендаций по лечению *H. pylori*-инфекции в связи с недостаточным количеством исследований, но разработаны Российские рекомендации по лечению *H. pylori*-инфекции у детей, предложенные Российской группой по изучению *H. pylori* (табл. 3) [25]. Для старших детей могут быть использованы препараты и схемы для взрослых (табл. 2, 4; дозы – в табл. 5).

Учитывая «семейный» характер заболевания, рекомендуется обследование на наличие *H. pylori* и лечение всех членов семьи, проживающих вместе с больным ребенком. Поскольку для успешного эрадикационного лечения неизбежно применение достаточно агрессивной антибактериальной терапии, желательно исследование микрофлоры кишечника и назначение пробиотиков на фоне проводимого антибактериального лечения и после него [25].

Одной из основных причин безуспешного лечения *H. pylori*-инфекции является резистентность *H. pylori* к применяемым антибактериальным препаратам [27, 28].

H. pylori имеет природную резистентность к ванкомицину, триметоприму, цефсулодину и полимиксину. Эти антибиотики применяются в микробиологии для создания транспортных и селективных питательных сред [29]. Помимо природной, существуют еще первичная и вторичная приобретенная устойчивость. Первичная появляется как приспособ-

Таблица 4. Эрадикационные анти-*H. pylori* схемы с неоднократно показанной эффективностью [26]

Длительность лечения	Схемы на основе кларитромицина		
14 дней	Ранитидин – висмут цитрат 400 мг 2 раза в сутки	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки
7–10 дней	Ранитидин – висмут цитрат 400 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки
Схемы на основе метронидазола (тинидазола)			
14 дней	Коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в сутки	Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки	Метронидазол 400–500 мг 3–4 раза в сутки
7–10 дней	Ингибитор протонной помпы* 2 раза в сутки	Амоксициллин – 500 мг 2–3 раза в сутки	Метронидазол 400–500 мг 3–4 раза в сутки
4–7 дней	Ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки	Коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в сутки	Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки Метронидазол 400–500 мг 3–4 раза в сутки
Схемы кларитромицин + метронидазол (тинидазол)			
7 дней	Ранитидин – висмут цитрат 400 мг 2 р. д.	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	Метронидазол 400–500 мг 2 раза в сутки
7 дней	Ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки	Метронидазол 400–500 мг 2 раза в сутки

* Оптимальные дозы омепразола – 20 мг 2 раза в сутки, лансопризола – 30 мг 2 раза в сутки и пантопризола – 40 мг – 2 раза в сутки.

бительная реакция во время приема какого-либо препарата при лечении заболеваний, не связанных с *H. pylori*. Вторичная появляется непосредственно в процессе лечения самой *H. pylori*-инфекции. В настоящее время описана резистентность *H. pylori* к нитроимидазолам, макролидам и фторхинолонам [30].

В практическом отношении наиболее важны сведения об устойчивости *H. pylori*-инфекции к нитроимидазолам (метронидазол) и макролидам (кларитромицин), которые являются «ключевыми» препаратами в анти-*H. pylori* схемах.

В России резистентность к метронидазолу очень высока, что объясняется широким использованием производных нитроимидазола при лечении гинекологических заболеваний, инфекций, передаваемых половым путем, и т.д. Около 40% штаммов *H. pylori* в России являются устойчивыми к метронидазолу.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране значительно ниже, чем в Европе (7,6 и 15% соответственно), очевидно потому, что в России кларитромицин не столь широко используется для лечения различных инфекционных заболеваний. Устойчивость к метронидазолу или кларитромицину является прогностическим признаком неблагоприятного исхода лечения [31].

Амоксициллин – единственный из антибиотиков пенициллинового ряда, который может быть применен в составе антихеликобактерного лечения. Антибиотик имеет благоприятный профиль безопасности, однако следует учитывать и своевременно выявлять (непереносимость бета-лактамов антибиотиков в анамнезе) возможность аллергической реакции. Считается, что антибактериальная активность амоксициллина повышается при одновременном приеме с метронидазолом и что *H. pylori* не вырабатывает устойчивости к этому препарату [32]. Не описана также устойчивость к тетрациклину и нитрофуранам [33].

С XVIII века эмпирически использовались для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта соли висмута, которые, как впоследствии оказалось, обладают бактерицидными свойствами в отношении *H. pylori*. Устойчивых к препаратам висмута штаммов *H. pylori* до настоящего времени не выявлено. Сейчас в антихеликобактерные схемы входит комбинированный препарат – ранитидин-висмута-цитрат – соединение, превышающее по активности сочетание принимаемых отдельно H_2 -блокатора и соли висмута, благодаря особенностям его химической структуры [34]. Даже если ранитидин-висмута-цитрат сочетают только с одним антибиотиком (см. табл. 4), то, по существу, эта схема является трехкомпонентной.

Выбирая схему терапии «первой линии», т. е. для ранее не лечившегося пациента, желательно выявить возможный предшествующий прием метронидазола или макролидов (учитывая возможность перекрестной резистентности), назначаемых по другим показаниям. Кроме того, назначая лечение «первой линии», нужно заранее выбрать и схему «второй линии», поскольку в любом случае вероятность неудачи составляет 5–20%. Поскольку Россия принадлежит к регионам с низкой распространенностью штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину (менее 10%), и высокой распространенностью метронидазолрезистентных штаммов, лечение предпочтительно начать со схемы, включающей кларит-

Таблица 5. Рекомендуемые дозировки препаратов, применяемых в эрадикационных анти-*H. pylori* схемах у детей [25]

У детей от 5 до 7 лет

- Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол) по 120 мг 2 раза в сутки
- Метронидазол (Трихопол) 30 мг/кг 2 раза в сутки
- Фуразолидон по 5 мг/кг 2 раза в сутки
- Амоксициллин (Флемоксин) по 375 мг 2 раза в сутки
- Кларитромицин (Клацид) 7,5 мг/кг в сутки
- Рокситромицин (Рулид) 50 мг 2 раза в сутки
- Омепразол (Лосек) 10 мг 2 раза в сутки*
- Ранитидин (Зантак) 150 мг 2 раза в сутки*

У детей от 8 до 10 лет

- Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол) по 120 мг 2 раза в сутки
- Метронидазол (Трихопол) 40 мг/кг
- Тинидазол 30 мг/кг 2 раза в сутки
- Фуразолидон 100 мг 2 раза в сутки
- Амоксициллин (Флемоксин) 375 мг 2 раза в сутки
- Рокситромицин (Рулид) 100 мг 2 раза в сутки
- Кларитромицин (Клацид) 7,5 мг/кг в сутки
- Омепразол (Лосек) 20 мг 2 раза в сутки*
- Ранитидин (Зантак) 150 мг 2 раза в сутки*

У детей от 11 до 15 лет

- Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол) по 120 мг 2 раза в сутки
- Метронидазол (Трихопол) 40 мг/кг
- Тинидазол 30 мг/кг 2 раза в сутки
- Фуразолидон 100 мг 2 раза в сутки
- Амоксициллин (Флемоксин) 375 мг 2 раза в сутки
- Рокситромицин (Рулид) 100 мг 2 раза в сутки
- Кларитромицин (Клацид) 7,5 мг/кг в сутки
- Омепразол (Лосек) 20 мг 2 раза в сутки
- Ранитидин (Зантак) 150 мг 2 раза в сутки

* Результаты многочисленных отечественных и зарубежных контролируемых клинических исследований позволяют рекомендовать к применению для лечения инфекции *H. pylori* блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и блокаторов H^+ -К⁺-АТ-фазы у детей младшего возраста.

ромицин (см. табл. 4), и запланировать четырехкомпонентную 7-дневную (ингибитор протоновой помпы, препарат висмута, тетрациклин (у взрослых и старших детей) и метронидазол) схему «второй линии», если не удастся достичь эрадикации.

Метронидазол может быть заменен на фуразолидон [35]. У детей кларитромицин может быть заменен на азитромицин или рокситромицин. Вместо ингибиторов протонной помпы допустимо использовать H_2 -блокаторы [25].

При невозможности назначения амоксициллина (при аллергии на пенициллины) используется схема ранитидин-висмута-цитрат с кларитромицином. В том случае, когда в недавнем анамнезе имел место прием кларитромицина или других макролидов (рокситромицин, азитромицин), то, допуская наличие полученной первичной резистентности, можно назначить 7-дневную четырехкомпонентную схему, включающую метронидазол (см. табл. 4), которая эффективна даже при условии первичной резистентности к метронидазолу [26].

Контрольное исследование необходимо провести через 6 нед после окончания антихеликобактерной терапии и использовать для этого минимум два разных диагностических метода (см. табл. 1). Биопсия должна проводиться не только из антрального отдела, но и из тела желудка, куда могут мигрировать бактерии на фоне лечения препаратами, угнетающими желудочную секрецию [36].

Если проводимая схема лечения не привела к эрадикации *H. pylori*, следует считать, что бактерия устойчива к препаратам, входящим в данную схему. В этом случае для эрадикации *H. pylori* используется четырехкомпонентная висмутосодержащая схема. При отсутствии эффективности по-

вторного курса лечения необходимо определить чувствительность штамма *H. pylori* ко всему спектру используемых антибиотиков.

Все рассмотренные схемы лечения могут сопровождаться умеренно выраженными побочными явлениями (чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта – кратковременное учащение стула, тошнота, боли в животе), обычно не требующими отмены препаратов. Самыми эффективными являются четырехкомпонентные схемы, которые, вместе с тем, вносят наибольшие трудности в жизнь пациента, поскольку чем больше применяется препаратов, тем чаще возникают нежелательные побочные эффекты, а выполнение режима терапии требует большей аккуратности [26].

Эрадикация *H. pylori* с помощью адекватных лекарственных комбинаций способствует регрессии воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, восстановлению ее защитных свойств, достоверному снижению частоты (иногда – прекращению) рецидивов язвенной болезни (а, следовательно, и ее осложнений) и обострений хронического гастрита, а также профилактике развития мальтомы и рака желудка. Таким образом, *H. pylori*-ассоциированная патология – это тяжелые заболевания взрослых, которые могут быть предотвращены в детстве.

Литература

- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1983; 1: 1273.
- Misiewicz J.J., Tytgat G.N.J., Goodwin C.S., et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. 9-th Congress of Gastroenterology. Blackwell Melburn 1990; 1–10.
- H. pylori* Classified as Definite Carcinogen by WHO, *Helicobacter Today Highlights* From the VII Workshop on *Helicobacter pylori*, Houston, Texas and the X World Congress of Gastroenterology Los Angeles, California 1994; 2.
- Hansson L.E., Nyren O., Hsing A.W., et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335(4): 242–9.
- Parsonnet J., et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127.
- Parsonnet J., et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267.
- Laurila A., Bloigu A., Nayha S., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis*. 1999; 142(1): 207–10.
- Pasceri V., Commorata G., Patti G., et al. Association of Virulent *Helicobacter pylori* Strains With Ischemic Heart Disease Circulation 1998; 97: 1675–9.
- Щербаков П.Л., Филин В.А., Мазурин А.В. Актуальные проблемы пилорического геликобактериоза на современном этапе. *Педиатрия* 1997; 1: 7–1.
- Род *Helicobacter*. В кн.: *Медицинская микробиология*. Под ред. В.И.Покровского, О.К.Поздеева М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1998; 459–62.
- Berger A. Scientists discover how helicobacter survives gastric acid. *BMJ* 2000; 320: 268.
- Marshall B.J. Experimental models in vivo for *Campilobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 50–2.
- Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *H. pylori* В кн.: *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии*. Под ред. акад. РАМН В.Т.Ивашкина, Ф.Мерго, Т.Л.Лапиной М.: Трида-Х; 1999.
- Dominici P., Bellentani S., Di Biase A.R., et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study *BMJ* 1999; 319: 537–41.
- Пиняева Е.Г. Роль семейного фактора в эпидемиологии хеликобактериоза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М.; 1999.
- McIsaac W.J., Leung G.M. Peptic ulcer disease and exposure to domestic pets *Am J Public Health* 1999; 89(1): 81–4.
- Ansorg R., Von Heinegg E.H., Von Recklinghausen G. Cat owners' risk of acquiring a *Helicobacter pylori* infection *Zentralbl Bakteriol* 1995; 283(1): 122–6.
- Webb P.M., Knight T., Elder J.B., et al. Is *Helicobacter pylori* transmitted from cats to humans? *Helicobacter* 1996; 1(2): 79–81.
- Tytgat G.N.J. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl.2): 105–10.
- Gremse D.A., Sacks A.I. Symptoms of gastritis due to *Helicobacter pylori* in children. *South Med J* 1996; 89(3): 278–81.
- Kimia A., Zahavi I., Shapiro R., et al. The role of *Helicobacter pylori* and gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(2): 126–8.
- Корсунский А.А., Кубергер М.Б., Кушель В.Р. и соавт. Клинико-эндоскопические особенности и лабораторная диагностика хронического кампилобактериозного гастрита в детском возрасте. *Педиатрия* 1989; 1: 66–8.
- Cueto Rua E.A., Balcarce N., Cohen M., et al. Clinico-endoscopic spectrum of gastritis associated with *Helicobacter pylori* in pediatrics *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27(3): 135–9.
- Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*, современные представления. Доклад второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 2000 Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колпроктологии 2000; 6: 7–9.
- Щербаков П.Л. Рекомендации российской группы по лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у детей. <http://www.rusmedserv.com/childgastro/metod.htm>.
- de Boer W.A., Tytgat G.N. Treatment of *Helicobacter pylori* infection; *BMJ* 2000; 320: 31–4.
- Iovene M.R., Romano M., Pilloni A.P., et al. Prevalence of antimicrobial resistance in eighty clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Chemotherapy*. 1999; 45(1): 8–14.
- Alarcon T., Domingo D., Lopez-Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori* *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(1): 19–26.
- Megraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication *H. pylori*. *Eur J Gastroenterol* 1995; 1: 49–54.
- Кудрявцева Л.В., Несвижский Ю.В. Устойчивость *H. pylori* к метронидазолу, амоксициллину, кларитромицину: опыт изучения российских штаммов. Материалы I международного симпозиума Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*; М.; 1998.
- Мерго Ф. Резистентность *H. pylori* к антибиотикам – состояние проблемы и пути преодоления. Материалы II международного симпозиума Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* М.; 1999.
- Megraud F. Является ли проблемой резистентность *H. pylori* к антибиотикам. В кн.: *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии*. Под ред. акад. РАМН В.Т.Ивашкина, Ф.Мерго, Т.Л.Лапиной М.: Трида-Х; 1999.
- Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России и ее клиническое значение. Материалы II международного симпозиума Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* М.; 1999.
- Kung N.N., Sung J.J., Yuen N.W., et al. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-*Helicobacter* triple therapy: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3): 721–4.
- Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю., Шулепова А.Г. и соавт. Опыт применения фуразолидона в эрадикационных схемах. Материалы III международного симпозиума Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* М.; 2000; 51.
- Vigneri S., Termini R., Scialabba A., et al. Omeprazole therapy modifies the gastric localization of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(9): 1276.