

Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей

Рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов

Редакция от 31.10.2021 г.

Приняты на XX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва. 21 октября 2021 г.

Экспертная группа: С.В.Бельмер (Москва), Е.А.Корниенко (Санкт-Петербург), Г.В.Волынец (Москва), М.М.Гурова (Санкт-Петербург), А.А.Звягин (Воронеж), А.А.Камалова (Казань), Н.Е.Луппова (Санкт-Петербург), А.А.Нижевич (Уфа), В.П.Новикова (Санкт-Петербург), Д.В.Печкуров (Самара), В.Ф.Приворотский (Санкт-Петербург), В.У.Сатаев (Уфа), А.А.Тяжева (Самара), Р.А.Файзуллина (Казань), А.И.Хавкин (Москва)

Оглавление

Введение.....	1
1. Показания к диагностике Нр-инфекции.....	3
2. Диагностика	5
3. Лечение.....	8
Список литературы:.....	13

Введение

Открытие в 1983 г. австралийскими учеными В.Ж.Маршалл и Ж.Р.Уарген связи инфицирования *Helicobacter pylori* (Нр) слизистой оболочки желудка с развитием гастрита и язвенной болезни [1] стало поворотным моментом в истории гастроэнтерологии, определив на многие десятилетия вперед новое направление научных исследований, а также коренным образом изменив подходы к лечению заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей. Следует отметить, что впервые спиральные микроорганизмы, располагающиеся в толще слизи и на поверхности слизистой оболочки желудка кошек и собак, были описаны в 1893 г. G.Bizzozero [2], а спустя 3 года – Н.Salomon [3], и были названы ими «желудочными спираллами». Заслуга В.Ж.Маршалл и

J.R. Warren заключалась в том, что они показали роль этого микроорганизма в развитии ряда заболеваний.

Учитывая установленное впоследствии значение (доказанное или вероятное) *Нр* в патогенезе заболеваний как пищеварительной системы, так и за ее пределами, в 1987 г. была сформирована Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* (European *Helicobacter* Study Group = EHSG). В 1996 г. экспертами EHSG, собравшимися в г. Маастрихт (Нидерланды), всемирному медицинскому сообществу был представлен первый консенсус по диагностике и лечению инфекции *Нр* у взрослых, получивший свое название по городу, в котором он был принят. Но время не стоит на месте, появляются новые данные, новые препараты, консенсус пересматривается раз за разом и в 2016 г. увидела свет пятая (и последняя на настоящее время) версия Маастрихтского консенсуса (Maastricht V) [4].

Параллельно с Маастрихтским процессом, шла работа и в педиатрическом сообществе в рамках Европейского и Североамериканского обществ детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European and North American society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, соответственно ESPGHAN и NASPGHAN). В том же 2016 г. вышли последние согласительные рекомендации ESPGHAN/NASPGHAN по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции у детей (ESPGHAN 2016) [5]. Важно отметить, что некоторые положения ESPGHAN 2016 входят в противоречия с таковыми Маастрихт V, и это требует отдельного обсуждения.

В нашей стране работа над отечественными рекомендациями для взрослых пациентов на основе Маастрихтского консенсуса первоначально проводилась Российской группой EHSG во главе с проф. Л.И.Аруином, а педиатрические вопросы курировал проф. П.Л.Щербаков. Однако уже на протяжении многих лет разработкой рекомендаций по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции у взрослых занимается Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) во главе с акад. РАН проф. В.Т.Ивашкиным. Последний вариант этих рекомендаций был предложен 2017 г. и, вполне закономерно, что он находится в русле Маастрихт V [6]. Что касается педиатров, в этом процессе по данному направлению образовался пробел. В настоящее время актуальны лишь федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни у детей (ФРЯБ) [7], в которых есть раздел, посвященный инфекции *Нр*, но он в большей степени ориентирован на Маастрихт V, а не на рекомендации ESPGHAN. Таким образом, возникла необходимость в рассмотрении и сопоставлении существующих рекомендаций и выработке отечественного педиатрического варианта. Работа в этом направлении ведется отечественным Обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.

Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) у *детей* не теряет своей актуальности в наше время, несмотря на отчетливые тенденции к сокращению числа инфицированных пациентов и уменьшение почти в 2 раза за последние 10 лет случаев язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти факты не остались незамеченными группами экспертов ESPGHAN и NASPHAN, предложившими поднять нижнюю границу возраста возможного обследования на Hр до 10 лет и выработавшими строгие показания для него.

Отсутствие эпидемиологических исследований во многих регионах России по резистентности Hр к антибактериальным препаратам у детей затрудняет подбор антихеликобактерной терапии (АХТ). В этой ситуации единственно возможным остается вариант эмпирической терапии стандартными схемами (программами) лечения.

С учетом агрессивности АХТ (поликомпонентная программа с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и 2-х антибактериальных препаратов в течение 2-х недель) необходимо выработать четкие абсолютные показания к проведению АХТ.

Цель настоящих рекомендаций – на основании анализа существующих рекомендации, данных научной литературы и отечественного опыта предложить пути решения вопросов, связанных с диагностикой и эрадикации Hр-инфекции для педиатров с учетом особенностей их работы в нашей стране.

В настоящих рекомендациях положения консенсуса Maastricht V обозначены как Mx:y, где x – номер рабочей группы, y – номер положения, а также ESPGHAN 2016 обозначены как Ex, где x – номер положения [4, 5].

1. Показания к диагностике Hр-инфекции

1.1. Рекомендуется обследовать детей на Hр-инфекцию с эрозиями/язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также гастритами/гастродуоденитами, выявленными при эндоскопическом исследовании.

Строгая рекомендация. Доказательность высокая. Согласие 100% (Е3)

Комментарий. Эндоскопические признаки гастрита у *детей* в подавляющем большинстве случаев прямо коррелируют с гистологическими (по факту выявления гастрита). Гистологическое исследование незаменимо для уточнения особенностей воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (атрофический, неатрофический), степени его активности (активный, неактивный), а также в выявлении, собственно, Hр [8].

Показаниями к проведению эзофагогастродуоденоскопии у детей в соответствии с совместными рекомендациями ESPGHAN и ESGE (Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии) [9] являются:

1. Дисфагия
2. Одинофагия
3. Изжога, срыгивания (гастроэзофагеальный рефлюкс), не купируемые медикаментозно
4. Рвоты
5. Признаки желудочно-кишечного кровотечения
6. Хронические боли в животе
7. Анорексия
8. Потеря веса и/или задержка роста
9. Анемия
10. Хроническая диарея

1.2. Не рекомендуется обследование на Нр детей с функциональной абдоминальной болью при отсутствии указанных выше показаний к ЭГДС и симптомов тревоги, указанных выше. ЭГДС не показана при подозрении на функциональные расстройства ЖКТ (если клиническая картина соответствует их критериям) [10]. Решение о проведении ЭГДС принимается также с учетом семейного анамнеза и отягощенной наследственности по язвенной болезни или раку желудка.

Комментарий. При отсутствии симптомов тревоги, в соответствии с существующими рекомендациями, следует предположить функциональную диспепсию или иное заболевание функционального характера, назначить лечение и лишь при отсутствии эффекта или при появлении симптомов тревоги перейти к более углубленному обследованию, а именно - проведению эзофагогастродуоденоскопии. При упорных, стереотипных болях в животе ЭГДС показана. Стандарт диагностики хронического гастродуоденита – эзофагогастродуоденоскопия!

Если у близких родственников ребенка были случаи Нр-ассоциированной патологии (эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, рак желудка), необходимо проведение ЭГДС. При выявлении язв или эрозий, а также при подозрении на Нр-ассоциированный гастрит следует произвести биопсию слизистой оболочки желудка для исследования на Нр доступными методами. ESPGHAN и ESGE рекомендуют брать

биопсию при любой диагностической эндоскопии у детей даже из неизмененных участков, чтобы избежать повторной эндоскопии [9, 11].

1.3. Эндоскопические признаки поражения желудка, подозрительные на Нр-ассоциированный гастрит, можно разделить на 2 группы по степени достоверности:

1) высокий уровень достоверности: лимфонодулярная гиперплазия преимущественно антрального отдела желудка (тотальная или субтотальная), эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной зоны (ГДЗ), очаговая субатрофия в антральном отделе желудка.

2) низкий уровень достоверности: локальность поражения (только антральный отдел), выраженная гиперемия, отек слизистой, гипертрофия складок тела желудка.

1.4. Показаниями для обследования на Нр могут быть: хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура (неинвазивными методами) и рефрактерная к терапии железододефицитная анемия (инвазивные методы в ходе ЭГДС).

Слабая рекомендация. Доказательность низкая. Согласие 93% (E5)

2. Диагностика

2.1. Обследование на Нр рекомендовано проводить не ранее, чем через 2 недели после прекращения приема антисекреторных препаратов и/или 4 недели после прекращения приема антибиотиков.

Комментарий: указанные временные интервалы применимы в случаях первичной диагностики НР, а также для мониторинга эффективности лечения. Они касаются как инвазивных, так и неинвазивных тестов.

Строгая рекомендация. Доказательность низкая. Согласие 100% (E8)

Уровень доказательности 2b Уровень рекомендации В (M2:8)

2.2. Следующие методы обследования могут быть рекомендованы для диагностики хеликобактерной инфекции, они сгруппированы в соответствии с поставленными задачами.

2.2.1. Для первичной диагностики:

- Быстрый уреазный тест
- Гистологическое исследование

Комментарий: для первичной диагностики Нр-инфекции предпочтительны инвазивные методы с высокой чувствительностью. Особенности проведения современных быстрых уреазных тестов является возможность провести исследование одного и того же биоптата сначала с помощью непосредственно уреазного теста, а затем гистологически, что позволяет уменьшить количество биопсий при исследовании, а следовательно - и время процедуры, тем самым ускоряя и облегчая диагностику. Сочетание быстрого уреазного теста и гистологии повышает чувствительность и специфичность первичной диагностики практически до 100%. Использование только уреазного теста или только гистологии снижает точность исследования примерно на 10-15% [12].

В ходе эндоскопического исследования целесообразно взятие не менее двух биоптатов: по одному из антрального отдела желудка и тела желудка, если используется один и тот же биоптат для уреазного теста и гистологии. При использовании гелевых или жидких уреазных тестов, где исследование того же биоптата повторно невозможно – необходимо брать по 2 биоптата из каждого отдела, а при проведении и бактериологического исследования – еще дополнительно 2 биоптата. В таких случаях целесообразно проводить эндоскопию под наркозом при наличии технических возможностей и отсутствии противопоказаний и брать не менее 4-х (максимально – 6): биоптатов из тела и антрального отдела желудка.

Первичная диагностика инфекции НР с помощью неинвазивных тестов (например, дыхательный тест с меченой мочевиной - 13С-UBT, аммиачный дыхательный тест) имеет скрининговый характер, в педиатрии подход «test and treat» не рекомендуется [5]. При положительном результате неинвазивного метода показано проведение ЭГДС для окончательной постановки диагноза с использованием быстрого уреазного теста и гистологии, как описано выше.

В рекомендациях ESPGHAN (2018) указано, что определение IgA, IgG к Нр в сыворотке, цельной крови, моче и слюне не рекомендуются для использования в клинической практике. Исследования уровня антител к Нр (методом ИФА) допустимо при проведении популяционных исследований в научных целях, а также при отсутствии других возможностей диагностики Нр.

Таким образом, серологические тесты не рекомендуются для диагностики, они не используются и для контроля эрадикации Нр, так как IgG в крови могут оставаться длительное время [5, 12].

2.2.2. Для определения чувствительности Нр к антибактериальным препаратам допустимо применение следующих методик (по возможности):

- Посев на *Нр* с биоптата и определение чувствительности его к антибиотикам методом разведений или E-теста;
- ПЦР для определения мутаций 23S РНК (резистентность к кларитромицину)

Комментарий: определение чувствительности *Нр* к антибиотикам любым из двух вышеуказанных методов желательно при назначении даже первой линии терапии и абсолютно показано при неудачном результате терапии первой линии для индивидуального подбора терапии второй линии.

2.2.3. Для контроля эффективности терапии:

- Дыхательный уреазный (13С);
- Дыхательный аммиачный тест (с мочевиной обычного изотопного состава) [13]
- Определение антигена *Нр* в кале с помощью моноклональных антител.

Комментарий: контроль эффективности терапии должен быть проведен не ранее чем через 4-6 недель после окончания курса эрадикационной терапии (не ранее 4-х недель после окончания курса антибиотиков и 2-х недель после окончания курса ИПП). Показан любой из доступных высокочувствительных неинвазивных методов: дыхательный тест или определение антигена *Нр* в кале, чтобы не подвергать ребенка повторной эндоскопии. В случае проведения контрольной ЭГДС (например, при эрозивно-язвенном поражении гастродуоденальной зоны) желательно проведение инвазивных диагностических тестов (Таблица 1).

Таблица 1. Чувствительность и специфичность методов диагностики *H.pylori* [13, 14]

Метод диагностики	Чувствительность, %	Специфичность, %
Дыхательный уреазный тест (изотопный)	96	93
Дыхательный аммиачный тест	90	86
Определение антигенов <i>H.pylori</i> в кале с помощью моноклональных АТ	89,5 - 92,1	94,1 - 100
Серологические методы	75,4-89,7	80,7-100

ПЦР в кале	50	90
Бактериологический метод	60	100
Быстрый уреазный тест	90	95-100

3. Лечение

3.1. Показания к антихеликобактерной терапии

Абсолютные показания:

1. *Нр-ассоциированные варианты язвенной болезни (ЯБ) – независимо от фазы заболевания;*
2. *Нр-ассоциированный хронический гастрит/гастродуоденит, эрозивный и/или атрофический;*
3. *Любые эндоскопические и морфологические варианты Нр-ассоциированного гастрита/гастродуоденита у детей, имеющих наследственную отягощенность по язвенной болезни или раку желудка (у родственников второй и далее линий родства).*

Относительные показания:

1. *Любые Нр-ассоциированные варианты хронического гастродуоденита, протекающие с выраженной клинической симптоматикой и/или обширной обсемененностью Нр слизистой оболочки желудка.*
2. *Любые Нр-ассоциированные варианты гастродуоденальной патологии у родственников, пожелавших провести курс эрадикационной терапии (после обследования).*

Приведенные выше данные позволяют предложить систему диагностико-терапевтических блоков, предусматривающих врачебную тактику в зависимости от имеющихся возможностей.

Алгоритм может быть представлен в следующем виде (Таблица 2)

Таблица 2. Алгоритм выбора лечебной программы, исходя из диагностических возможностей

N	Диагностические возможности			Решение
	ЭГДС	диагностические тесты (инвазивные и неинвазивные)	гистологическое исследование	
			определение резистентности	

				Нр к антибиотикам	
1	+	+	+	+	Индивидуальная лечебная программа с учетом чувствительности Нр
2	+	+	+	-	Стандартная схема 1 линии с учетом региональных данных и индивидуальных особенностей ребенка
3	+	+	-	-	Стандартная схема 1 линии при наличии абсолютных показаний
4	-	+	-	-	Направление на ЭГДС
5	-	-	-	-	Направление на ЭГДС

3.2. Терапия первой линии:

Рекомендуется использовать одну из следующих схем:

1. ИПП + АМО + КЛА (+В)
2. ИПП + КЛА + МЕТ (+В)
3. ИПП + АМО+ МЕТ (+В)
4. ИПП + АМО или КЛА + Нифурател
5. ИПП + АМО + Джозамицин (последовательное назначение антибиотиков по 7 дней) (+В)
6. ИПП + Т + В + МЕТ

Предварительное установление чувствительности Нр позволяет индивидуально подобрать схему и с большей вероятностью достичь эрадикации Нр (Таблица 3) [5].

Назначение препарата висмута (трикалия дицитрата висмута) в первой линии терапии повышает ее эффективность [4].

Таблица 3. Схемы эрадикации с учетом установленной антибиотикорезистентности НР

Чувствительность Нр	Выбор схемы терапии
Чувствителен к КЛА и Мет	ИПП+АМО+КЛА 14 дней
Резистентен к КЛА, чувствителен к МЕТ	ИПП+АМО+МЕТ или ИПП+В+МЕТ+Т (с 8 лет) 14дней
Резистентен к МЕТ, чувствителен к КЛА	ИПП+АМО+КЛА 14 дней (возможно + В)
Резистентен к КЛА и к МЕТ	ИПП+АМО+МЕТ с высокими дозами АМО или ИПП+В+Т+МЕТ 14 дней
Неизвестна чувствительность к АБ:	Высокие дозы ИПП+АМО+МЕТ или ИПП+В+Т+МЕТ 14 дней

Обозначения: АМО – амоксициллин, КЛА – кларитромицин, МЕТ – метронидазол, ИПП – ингибиторы протонной помпы, Т – тетрациклин, В – висмута трикалия дицитрат

Комментарий: При отсутствии данных о чувствительности Нр к антибиотикам возможно увеличение стандартной дозы амоксициллина в 1,5 раза (в соответствии с рекомендациями ESPGHAN) или применение последней схемы. Висмут (трикалия дицитрат висмута) может быть добавлен как компонент в тройные схемы уже на первой линии.

Длительность лечения – 14 дней. Прием ИПП или висмута не пролонгируется более 14 дней без особых показаний (неполное рубцевание язвы, сопутствующая ГЭРБ).

Рекомендуемые дозы препаратов в эрадикационных схемах представлены в таблице ниже (Таблица 4).

Таблица 4. Рекомендуемые дозы препаратов в эрадикационных схемах.

Препараты	Дозирование
Омепразол	1 мг/кг/сут в 2 приема за 30 мин. до еды (с 12 лет)
Рабепразол	1 мг/кг/сут в 2 приема за 30 мин. до еды (с 12 лет)
Эзомепразол	1-2 мг/кг/сут. в таблетках в 2 приема за 30 мин. до еды с 12 лет
Амоксициллин	50 мг/кг до 1 г в 2 приема Возможно увеличение дозы в 1,5 раза
Кларитромицин	15 мг/кг до 500 мг в 2 приема
Метронидазол	20 мг/кг до 500 мг в 2 приема
Тетрациклин	50 мг/кг до 1 г в 2 приема с 8 лет
Трикалия дицитрат висмута (Де-нол)	120 мг 3-4 раза (8 мг/кг/сут.) с 4 лет

Джозамицин	30-50 мг/кг/сут в 2 приема
Нифуратель	15-30 мг/кг/сут в 2 приема с 3 лет

Примечание: в инструкции к препаратам отдельных производителей дозы и возрастные ограничения могут отличаться от указанных, в т.ч. в сторону снижения допустимого возраста. Необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией к препарату

Комментарий. Тетрациклин может быть введен в схемы эрадикации с учетом возрастных ограничений (с 8 лет). Отечественный и зарубежный опыт современных препаратов тетрациклина показывает его эффективность и безопасность [5].

Хотя фуразолидон является недорогим и высоко эффективным в отношении *H. pylori* препаратом, к которому, практически не встречается ни первичная, ни вторичная резистентность, высокая частота серьезных побочных эффектов (тошнота, рвота и др.) не позволяет рекомендовать его в педиатрической практике [18, 19]. По данным немногочисленных исследований у взрослых и детей, эффективность **3-х-компонентных** 10-14-дневных схем, включавших нифурател в комбинации с амоксициллином, ИПП или висмута трикалия дицитратом составляет 82,9-86,0% (ITT) [15-17]. Следует, однако, отметить отсутствие мета-анализов по данному вопросу

Имеются данные о возможности применения джозамицина в качестве альтернативы кларитромицину (таблетки с 12 лет и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь), у детей – в схемах последовательной терапии [13], показания к применению при хеликобактерной инфекции у детей включены в инструкцию к препарату.

Следует обратить внимание, что не все ингибиторы протонной помпы разрешены у детей и не все из них имеют показания: язвенная болезнь или применение в схемах эрадикации Нр. Дозы ИПП в эрадикационных схемах в превышают рекомендуемые при ГЭРБ.

3.3. Терапия второй линии

Если после первого курса лечения эрадикация НР не достигнута (контроль следует осуществлять через 4-6 недель после окончания схемы), повторная терапия проводится не сразу, а при последующем обострении.

Выбор схемы должен производиться на основании данных посева НР и индивидуального определения его чувствительности к антибиотикам. Если это сделать невозможно, рекомендуется квадротерапия: ИПП с тетрациклином, метронидазолом и висмутом, либо схемы с включением нитрофуранов

- В + ИПП + АМО + КЛА
- В + ИПП + АМО или КЛА + нифурател
- ИПП + Т + В + МЕТ

Длительность лечения – 14 дней

Обозначения: АМО – амоксициллин, КЛА – кларитромицин, МЕТ – метронидазол, ИПП – ингибиторы протонной помпы, Т-тетрациклин, В – висмута трикалия дицитрат

3.4. Последовательная терапия

Последовательная терапия, не имеющая преимуществ перед классическими схемами с одновременным приемом препаратов, может быть предложена пациенту исключительно для повышения приемлемости в случаях нежелания родителей или самого пациента по тем или иным соображениям следовать стандартным схемам лечения. Тем не менее ряд авторов рекомендуют последовательную терапию в схемах первой линии [24, 25].

3.5. Применение пробиотиков

На фоне эрадикационной схемы должны назначаться пробиотики, которые также продолжают после отмены антибиотиков.

Цель назначения пробиотиков:

1. Снижение риска побочных эффектов антихеликобактерной терапии, в первую очередь, ассоциированного с применением антибиотиков кишечного дисбиоза.

2. Повышение эффективности антихеликобактерной терапии.

Развитие ассоциированного с применением антибиотиков кишечного дисбиоза при проведении антихеликобактерной терапии является установленным фактом. Уровень доказательности: 2с, Уровень рекомендации: В (M5:5). В первую очередь это относится к лицам с нестабильной кишечной микробиотой, к которым относятся дети (Уровень доказательности: 2с, Уровень рекомендации: В; M5:6),.

Эффективность пробиотиков в достижении указанных целей доказана в проведенных РКИ и подтверждена последующими мета-анализами [26, 27].

Наиболее эффективным в настоящее время считается применение *Lactobacillus spp.* и *S.bouardii*. Среди мультиштаммовых пробиотических средств оптимальной эффективностью в обоих указанных направлениях обладают комбинации *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12*, а также 8-штаммовая пробиотическая комбинация, включающая *L.acidophilus*, *L.casei rhamnosus*, *L.plantarum*,

L.reuteri, *L.salivarius*, *L. sporogenes*, *B.infantis*, *B.longum*) [28, 29]. Есть отдельные доказательства эффективности монотерапии *L.reuteri* DSMZ17648 [30]

Список литературы:

1. Warren J. R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis // *Lancet*. 1983; 1 (8336): 1273–1275
2. Bizzozero G. Uber die schlauchformigen Drusen den Magen-Darms Kanals und die Besichungen ehres Epithelis zu dem oberflachenepitel der Scheimhcuit // *Arch. Mikr. Anat.* 1893; Bd.42: 83–96
3. Salomon H. Uber das spirilliam des Sangetiermagens und sein verhalten zu den Belegzellen // *Zbl. Bact.* 1896; Bd.19: 433–442.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D. Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E. M. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. 2017, Jan; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Jones N. L., Koletzko S., Goodman K., Bontems P., Cadranel S., Casswall T., Czinn S., Gold B. D., Guarner J., Elitsur Y., Homan M., Kalach N., Kori M., Madrazo A., Megraud F., Papadopoulou A., Rowland M. ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (6): 99; 1–1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(1): 55-70 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

7. Клинические рекомендации Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки у детей. 2016. ID:КР388. Профессиональные ассоциации: Союз педиатров России. http://cr.rosminzdrav.ru/index.html#!/schema/246#doc_v
8. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, Graham DY. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system *Gut*. 2007. 56(5):631–636. DOI: 10.1136/gut.2006.106666
9. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, Spaander M, Hassan C, Tzvinikos C, Ijsselstijn H, Viala J, Dall'Oglio L, Benninga M, Orel R, Vandenplas Y, Keil R, Romano C, Brownstone E, Hlava Š, Gerner P, Dolak W, Landi R, Huber WD, Everett S, Vecsei A, Aabakken L, Amil-Dias J, Zambelli A. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy* 2017; 49: 83–91. DOI: 10.1055/s-0042-111002.
10. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016. 150:1456–1468. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
11. Schreiber-Dietrich D., Hocke M., Drade B. Pediatric Endoscopy, Update 2020. *Appl. Sci.* 2019, 9, 5036; DOI:10.3390/app9235036
12. Roma E., Miele E. Helicobacter pylori infection in pediatrics – *Helicobacter*. 2015; v.20 (S1): p.47-53. DOI: 10.1111/hel.12257.
13. Корниенко Е.А. Инфекция Helicobacter pylori у детей. – ГЭОТАР-медиа, М., 2011, 272 с.
14. Makristathis A., Hirschi A.M., Megraud F., Bessede E. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019; 24(S1): e12641. DOI: 10.1111/hel.12641.
15. Nijevitch AA, Sataev VU, Akhmadeyeva EN, et al. Nifuratel-containing initial antiHelicobacter pylori triple therapy in children. *Helicobacter*. 2007 Apr;12(2):132-5
16. Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., и др. Нифурател в эрадикации инфекции Helicobacter pylori у взрослых: результаты рандомизированного сравнительного, клинического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; том 22, №2, 119-127

17. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Использование производных нитрофурана в схемах эрадикационной терапии первой линии. РМЖ, 2012, №35, 1694
18. Graham DY, Lu H. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread. *Saudi J Gastroenterol.* 2012; 18:1-2. doi: 10.4103/1319-3767.91724
19. Mohammadi M, Attaran B, Malekzadeh R, et al. Furazolidone, an Underutilized Drug for *H. pylori* Eradication: Lessons from Iran. *Dig Dis Sci.* 2017;62(8):1890-6. doi:10.1007/s10620-017-4628-5
20. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Nov;14(11):1519-22
21. Lazebnik LB, Bordin DS; Research Group "Parad". [Management of patients with *Helicobacter pylori*-related illness in the ordinary clinical practice. Intermediate results of monitoring program]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013;(5):93-101
22. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Сравнение *in vitro* активности различных макролидов в отношении *Helicobacter pylori*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018. Том 20, №3; 192-197
23. Guslandi M. Review article: alternative antibacterial agents for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Oct;15(10):1543-7. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01064.x. PMID: 11563992
24. Barbara M Iwańczak 1, Agnieszka Borys-Iwanicka 1, Monika Biernat, Grażyna Gościniak/ Assessment of Sequential and Standard Triple Therapy in Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children Dependent on Bacteria Sensitivity to Antibiotics *Adv Clin Exp Med Jul-Aug 2016;25(4):701-8.*
25. Ахмадеева Э.Н., Нижевич А.А., Кучина Е.С., Сатаев В.У., Арзамасцев А.Г.. Последовательная (sequential) антихеликобактерная терапия у детей с хроническим гастритом: пилотное исследование. *Педиатрия.* 2013; 92 (6)
26. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: a network meta-analysis. – *Medicine (Baltimore).* 2019; v.98(15): e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180.
27. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y., Zhang H.-W., Wang J.-S., Xia Y.-J., Dai W.-Q., Wang F., Shen M., Cheng P., Zhang Y., Wang C.-F., Yang J., Li J.-J., Lu J., Zhou Y.-Q., Guo C.-Y. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori*

- eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (47): 18013–18021. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013.
28. McFarland L. V., Huang Y., Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and metaanalysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4 (4): 546-561. DOI: 10.1177/2050640615617358.
29. Feng J. R., Wang F., Qiu X., McFarland L. V., Chen P. F., Zhou R., Liu J., Zhao Q., Li J. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017, Oct; 73 (10): 1199–1208. DOI: 10.1007/s00228-017-2291-6.
30. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Микробиота желудка и возможности пробиотиков в эрадикации *H.pylori*. – *Фарматека.* 2017; 13: 24-30.