

Vascular Cell Adhesion Molecule 1: Divalent Ion Effects. *Biophysical Journal*, 96 (1), 276–284. doi: 10.1016/j.bpj.2008.10.001

11. Capellini, V. K., Celotto, A. C., Baldo, C. F., Olivon, V. C., Viaro, F., Rodrigues, A. J., Evora, P. R. B. (2010). Diabetes and Vascular Disease: Basic Concepts of Nitric Oxide Physiology, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress and Therapeutic Possibilities. *Current Vascular Pharmacology*, 8 (4), 526–544. doi: 10.2174/157016110791330834

12. Chatterjee, A., Catravas, J. D. (2008). Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascular Pharmacology*, 49 (4-6), 134–140. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008

13. Das, U. N. (2011). L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Frontiers in Bioscience*, 16 (1), 13. doi: 10.2741/3672

14. Babushkina, A. V. (2009). L-arginin s tochki zrenija dokazatel'noj medicyny. *Ukrains'kij medichnij chasopis*, 6 (74), 45–49.

15. Nunes, S., Soares, E., Pereira, F. C., Reis, F. (2012). The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 4, 59–73. doi: 10.2147/ijicmr.s21679

16. Baylis, C. (2007). Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *AJP: Renal Physiology*, 294 (1), F1–F9. doi: 10.1152/ajprenal.00424.2007

17. Haviarová, Z., Janegová, A., Janega, P., Durdík, Š., Kováč, P., Štvrtinová, V., Mráz, P. (2011). Expression of Constitutive Nitric Oxide Synthase Isoforms in Varicose Vein Wall; Preliminary Results. *International Journal of Vascular Medicine*, 2011, 1–6. doi: 10.1155/2011/204723

18. Mitsuke, Y., Lee, J.-D., Shimizu, H., Uzui, H., Iwasaki, H., Ueda, T. (2001). Nitric oxide synthase activity in peripheral polymorphonuclear leukocytes in patients with chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 87 (2), 183–187. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01313-8

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Топчій І. І.  
Дата надходження рукопису 15.01.2016

**Щербань Тетяна Дмитрівна**, молодший науковий співробітник відділу нефрології, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», пр. Постишева, 2-а, м. Харків, Україна, 61039  
E-mail: Doctortany19@mail.ru

УДК 616.98.-053.2-08-07

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61176

## ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНУ ПАТОЛОГІЮ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

© Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, О.-М. В. Попелюк, В. Г. Остапчук, О. В. Макарова, Л. В. Швигар

*Встановлено, що найбільш ефективною схемою антихелікобактерної терапії в дітей із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є застосування інгібітора протонної помпи, кларитроміцину та ніфурателю впродовж 10 днів (ерадикація 90 %, зниження відносного ризику рецидиву становить 0,44 (ДІ: 0,17–5,45), а кількість хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату – 3,3 (ДІ: 1,13–12,28))*

**Ключові слова:** діти, *Helicobacter pylori*, патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, лікування

*Despite the progress achieved in the eradication of *H. pylori*, the emergence of resistant strains of microorganism requires the search for new medications and treatment regimens.*

**Methods.** *The study involved 160 children aged 8–18 years with disorders of the upper gastrointestinal tract associated with *Helicobacter*. Mucosal biopsies were used for detection of *H. Pylori*, *CagA* antigen and antibodies to *CagA* antigen were tested in stool before the treatment and 4–6 weeks after the treatment (eradication control). Children were divided into eight groups according to the schemes of *Helicobacter* therapy. The processing of the results was performed using data analysis package Microsoft Office Excel (2003). The difference of indices between the groups was determined using Student's *t* criteria and considered to be significant at  $p < 0.05$ .*

**Results.** *It was figured out that in children who took proton pump inhibitors, clarithromycin and nifuratel during 7 and 10 days in anti-*Helicobacter* therapy was the fastest regression of the main clinical manifestations of the disease was observed ( $p < 0.05$ ). The highest effect of eradication was achieved in patients taking proton pump inhibitor, clarithromycin and nifuratel within 10 days (90 %, decrease of relative risk of recurrence is 0.44 (CI: 0.17–5.45), and the number of patients who should receive treatment to achieve one positive result – 3.3 (CI: 1.13–12.28).*

**Conclusions.**

*1. Different efficiency of *Helicobacter* therapy in children with *Helicobacter*-associated pathologies of the upper gastrointestinal tract was determined.*

*2. Eradication of *H. pylori* was observed in 80% of children in third, sixth and seventh groups. The most effective scheme of anti-*Helicobacter* therapy in children was the use of proton pump inhibitor, clarithromycin and nifuratel within 10 days (90 % eradication)*

**Keywords:** children, *Helicobacter pylori*, pathology of the superior portions of gastro-intestinal tract, treatment

## 1. Вступ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є найпоширенішою бактеріальною інфекцією у людини [1]. У епідеміології хелікобактерної інфекції мають значення географічні, соціально-економічні фактори, вік, професія [2, 3]. У країнах СНД інфікованість *H. pylori* в популяції сягає 70–80 %. У зв'язку із високою поширеністю інфекції перед медиками стало питання підвищення ефективності лікування захворювань, що асоціюються з *H. pylori*. Результати пошуку узагальнені і сформульовані у вигляді рекомендацій – так званий «Маастрихтський консенсус», прийнятий у Маастрихті (Нідерланди) у 1996 році [4]. Вже до 2000 року стала очевидною необхідність перегляду рекомендацій 1996 року і 2000 року з'являється «Маастрихт-2» [5], згодом, у 2005 році «Маастрихт-3» [6] та у 2010 році – «Маастрихт-4» [7]. Показання для проведення ерадикаційної терапії у дітей повною мірою були сформульовані Європейською асоціацією дитячих гастроентерологів і нутриціологів (ESPGHAN) у 2010 році та оформлені у вигляді стандартів [8]. Однак проблема підвищення ефективності антихелікобактерної терапії та пошук оптимальної схеми лікування в педіатричній гастроентерології залишаються не вирішеними.

## 2. Обґрунтування дослідження

Незважаючи на досягнуті успіхи в ерадикації *H. pylori*, поява резистентних штамів мікроорганізму диктує необхідність пошуку нових препаратів і схем лікування [9]. Досягнення ефективної ерадикації стає все більш важким завданням [10, 11]. За результатами метааналізу [12] зроблено висновок, що ідеальна тривалість терапії для ерадикації *H. pylori* є спірною (рекомендації від 7 до 14 днів).

Терапевтичні режими із застосуванням фуразолідону впроваджені в рекомендації Китайським товариством гастроентерологів на підставі великого досвіду застосування препарату в Китаї [13]. Антимікробний спектр дії нітрофуранів включає мікроорганізми, що мають значення в патології гнійно-запальних процесів і кишкових інфекцій [14]. Проте добре відомо, що фуразолідон є досить токсичним препаратом, що володіє і мутагенними властивостями, тому в багатьох країнах його клінічне застосування заборонено [15]. Крім того, виходячи з величин мінімальних бактерицидних концентрацій і, за ступенем активності *in vitro* щодо чутливих видів мікроорганізмів, нітрофурани поступаються фторхінолонам і антибіотикам широкого спектру [16]. Є також розбіжності щодо ступеня активності окремих нітрофуранів. Так, фурагін характеризується найбільшою активністю щодо грамположитивних аеробних бактерій і клостридій і знайшов своє використання в санації інфекцій сечових шляхів. Фуразолідон виявився високоефективним щодо грамнегативних аеробів і *H. pylori* [17]. У літературі з'явилися публікації щодо застосування в педіатрії препарату нітрофуранового ряду – ніфурателю [18]. Основним механізмом його дії є інгібування синтезу білка в

рибосомах на ранніх етапах трансляції. Ніфурателю зв'язується з субодинамиціями 30s і 50s рибосом, внаслідок чого порушується синтез білкової молекули [19]. Даний препарат був внесений у протокол лікування захворювань гастродуоденальної ділянки [20]. Однак, на сьогодні відсутні дані щодо диференційованого терміну застосування ерадикаційних схем – 7–10–14 днів [21]. Окрім того, у зв'язку з ймовірним розвитком резистентності *H. pylori* до рекомендованих антибактеріальних засобів, необхідно проводити регіональний моніторинг ефективності пропонуваних схем антихелікобактерної терапії та можливих побічних ефектів.

## 3. Мета дослідження

Оцінити ефективність різних схем антихелікобактерної терапії в дітей із хворобами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

## 4. Матеріал та методи

Робота виконана на кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету на базі гастроентерологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні. Детальне клінічно-лабораторно-інструментальне обстеження проведено у 160 дітей із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, асоційованою з хелікобактером, віком 8–18 років (середній вік 14,4±2,2 роки).

*Критерії включення дитини в дослідження:* проживання в м. Чернівці та Чернівецькій області, вік (7–18 років), однотипність клінічного діагнозу та порушень функції шлунка, єдина діагностична програма, інформована згода на участь у дослідженнях. *Критерії виключення дитини з дослідження:* декомпенсована супутня патологія, вік до 7 років, обстеження в інших закладах, проживання за межами Чернівецької області, проведена ерадикаційна терапія та лікування впродовж 6-ти місяців до початку обстеження будь-якими лікарськими засобами, підвищена чутливість до лікарських засобів, що запропоновані в якості лікування.

Проводили забір біоптатів із тіла, антрального відділу шлунка та цибулини ДПК (Сіднейсько-Хьюстонська система, 1996). Для визначення антигену CagA *H. pylori* в калі до та через 4–6 тижнів після закінчення лікування (контроль ерадикації) використовували тести фірми «Farmasco» (Швеція).

Дітей розподілено на групи залежно від схем антихелікобактерної терапії:

– перша (20 осіб) – діти, що отримували вісмуту трикалію дицитрат (ВТД) (4–8 мг/кг на добу) + амоксицилін (А) (25 мг/кг на добу) + фуразолідон (Ф) (10 мг/кг на добу) протягом 7 днів;

– друга (20 осіб) – діти, що отримували ВТД (4–8 мг/кг на добу) + кларитроміцин (К) (7,5 мг/кг на добу) + Ф (10 мг/кг на добу) протягом 7 днів;

– третя (20 осіб) – діти, що отримували ВТД (4–8 мг/кг на добу) + А (25 мг/кг на добу) + ранітідин (Р) (2–8 мг/кг на добу) протягом 7 днів;

– четверта (20 осіб) – діти, що отримували інгібітор протонної помпи (ІПП) (омепразол 0,5–0,8 мг/кг на добу) + А (25 мг/кг на добу) + Ф (10 мг/кг на добу) протягом 7 діб;

– п'ята (20 осіб) – діти, що отримували ІПП (омепразол 0,5–0,8 мг/кг на добу) + К (7,5 мг/кг на добу) + Ф (10 мг/кг на добу) протягом 7 діб;

– шоста (20 осіб) – діти, що отримували ІПП (омепразол 0,5–0,8 мг/кг на добу) + А (25 мг/кг на добу) + ВТД (4–8 мг/кг на добу) протягом 7 діб,

– сьома (20 осіб) – діти, що отримували ІПП (омепразол 0,5–0,8 мг/кг на добу) + К (7,5 мг/кг на добу) + ніфуратель (Н) (15 мг/кг на добу) протягом 7 діб,

– восьма – діти, що отримували ІПП (омепразол 0,5–0,8 мг/кг на добу) + К (7,5 мг/кг на добу) + ніфуратель (Н) (15 мг/кг на добу) протягом 10 діб.

Обробку результатів проводили за допомогою пакету аналізу даних Microsoft Office Excel (2003) (функції «описова статистика» та «кореляція»). Нормальність розподілення отриманих результатів перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Різницю показників між групами визначали з використанням критерію t-Стюдента та вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Переносимість препаратів оцінювали за 4-бальною шкалою на підставі об'єктивних симптомів і суб'єктивних відчуттів, що повідомляв пацієнт у процесі лікування. Визначали епідеміологічні показники ефективності лікування: ЗВР – зниження відносного ризику та КХНП – кількість хворих, яких потрібно пролікувати для отримання одного позитивного результату.

### 5. Результати дослідження

У всіх дітей при поступленні до лікувального закладу спостерігалися типові клінічні прояви загострення захворювання (больовий – 100 %, диспепсичний – 75,0 % синдроми та синдром неспецифічної інтоксикації – 68,7 %). На фоні лікування всі хворі констатували покращення самопочуття та регресію клінічних проявів. Проте, відмічалися суттєві відмінності в динаміці клінічних симптомів у дітей порівнювальних груп (рис. 1–3). Так, у хворих першої групи (ВТД+А+Ф) больовий синдром зник на  $5,7 \pm 1,3$  день, диспепсичний – на  $4,3 \pm 1,1$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $4,8 \pm 0,8$  день; другої групи (ВТД+К+Ф): больовий – на  $7,0 \pm 1,8$  день, диспепсичний – на  $6,9 \pm 1,6$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $6,0 \pm 1,4$  день; третьої групи (ВТД+А+Р): больовий – на  $5,4 \pm 0,9$  день, диспепсичний – на  $4,8 \pm 0,7$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $3,3 \pm 0,5$  день; четвертої групи (ІПП+А+Ф): больовий – на  $5,8 \pm 1,2$  день, диспепсичний – на  $4,5 \pm 0,9$  день, неспецифічної інтоксикації –

на  $3,8 \pm 0,7$  день; п'ятої групи (ІПП+К+Ф): больовий – на  $6,8 \pm 1,7$  день, диспепсичний – на  $5,8 \pm 1,5$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $4,9 \pm 1,2$  день; шостої групи (ІПП+А+ВТД): больовий – на  $5,3 \pm 0,9$  день, диспепсичний – на  $4,2 \pm 0,5$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $3,7 \pm 0,3$  день; сьомої групи (ІПП+К+Н7): больовий – на  $4,4 \pm 0,9$  день, диспепсичний – на  $3,1 \pm 0,5$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $3,1 \pm 0,3$  день; восьмої групи (ІПП+К+Н10): больовий – на  $4,3 \pm 0,9$  день, диспепсичний – на  $4,6 \pm 0,5$  день, неспецифічної інтоксикації – на  $3,2 \pm 0,3$  день.

Отже, виявлено, що в дітей сьомої (ІПП+К+Н7) та восьмої (ІПП+К+Н10) груп спостерігалася найбільш швидка регресія основних клінічних проявів захворювання ( $p < 0,05$ ). Однак достовірної різниці в показниках між цими групами не було, окрім терміну зникнення диспепсичного синдрому ( $p < 0,05$ ).

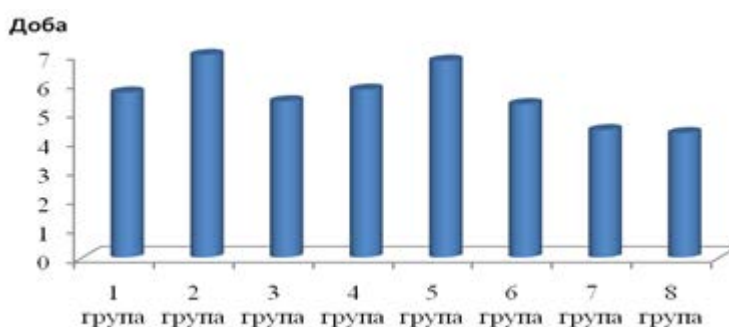


Рис. 1. Терміни зникнення больового синдрому в дітей залежно від схеми антихелікобактерної терапії

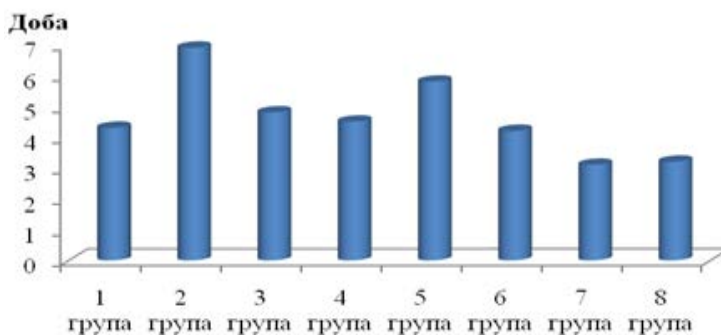


Рис. 2. Терміни зникнення ознак диспепсичного синдрому в дітей залежно від схеми антихелікобактерної терапії

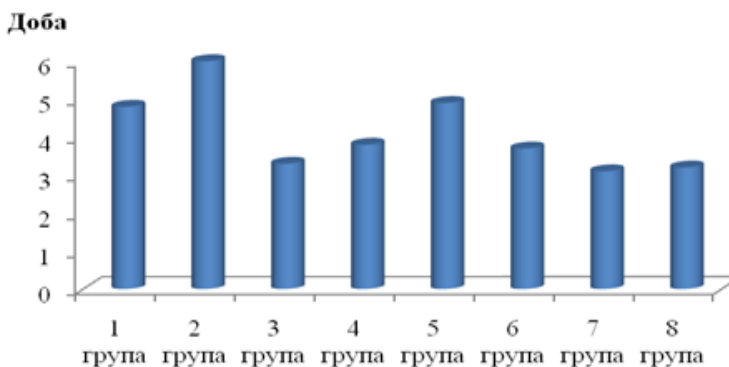


Рис. 3. Терміни зникнення ознак синдрому неспецифічної інтоксикації в дітей залежно від схеми антихелікобактерної терапії

Таблиця 1

Оцінка ефективності застосування різних схем антихелікобактерної терапії в дітей

| Схема лікування | ЗВР (95% ДІ)     | КХНП (95% ДІ)    |
|-----------------|------------------|------------------|
| ВТД+А+Ф         | 0,38 (0,08–3,64) | 5,1 (1,22–11,51) |
| ВТД+К+Ф         | 0,23 (0,04–4,28) | 6,2 (1,12–12,84) |
| ВТД+А+Р         | 0,37 (0,07–3,45) | 4,6 (1,03–10,28) |
| ІПП+А+Ф         | 0,29 (0,11–5,38) | 5,4 (0,87–13,35) |
| ІПП+К+Ф         | 0,24 (0,13–2,49) | 6,5 (1,31–14,32) |
| ІПП+А+ВТД       | 0,39 (0,12–5,26) | 4,7 (0,54–10,89) |
| ІПП+К+Н7        | 0,38 (0,08–3,49) | 4,3 (1,01–9,88)  |
| ІПП+К+Н10       | 0,44 (0,17–5,45) | 3,3 (1,13–12,28) |

Примітка: ЗВР – зниження відносного ризику; КХНП – кількість хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату; ДІ – довірчий інтервал

При повторному ендоскопічному дослідженні, проведеному на 28 добу, дещо частіше ( $p > 0,05$ ) діагностовано ознаки гастриту та дуоденіту в пацієнтів першої, другої, четвертої та п'ятої груп порівняно із хворими третьої, шостої груп та вірогідно частіше, ніж у дітей сьомої та восьмої груп ( $p < 0,05$ ). Загоєння виразкового процесу в дітей першої групи (ВТД+А+Ф) наприкінці четвертого тижня лікування відмічено у 65,0 %, шостого тижня – у 95,0 %; другої групи (ВТД+К+Ф) – 60,0 % та 90,0 %; третьої групи (ВТД+А+Р) – 85,0 % та 100 %; четвертої групи (ІПП+А+Ф) – 75,0 % та 95,0 %; п'ятої групи (ІПП+К+Ф) – 65,0 % та 90,0 %; шостої групи (ІПП+А+ВТД) 80,0 % та 100 % відповідно. Отже, слід зазначити, що наприкінці четвертого тижня в жодній групі дітей не вдалося досягти повного зникнення запалення слизової оболонки. Виявлено позитивні результати щодо нормалізації рівня кислотопродукувальної функції шлунка, причому вірогідної різниці в дітей порівнювальних груп ми не виявили ( $p > 0,05$ ), хоча тенденція до більш швидкої стабілізації в параметрах показників рН шлункового соку відмічено в дітей, що отримували в схемі лікування антисекреторний препарат.

Повної ерадикації *H. pylori* не вдалося досягнути в жодній групі хворих. Проте дещо вищу терапевтичну ефективність ерадикаційних схем виявлено в дітей третьої, шостої та сьомої груп та вірогідно вищу в дітей восьмої групи ( $p < 0,05$ ). Так, у дітей першої групи стійка ерадикація *H. pylori* наприкінці шостого тижня відмічена у 70,0 %, другої групи – у 65,0 %, третьої групи – у 80,0 %, четвертої групи – у 75,0 %, п'ятої групи – у 60,0 %, шостої групи – у 80,0 % хворих, сьомої групи – у 80 %, восьмої групи – у 90% (рис. 4).

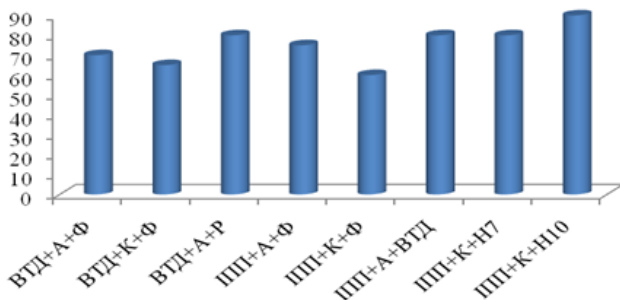


Рис. 4. Стійкість ерадикацій *Helicobacter pylori* при різних схемах антихелікобактерної терапії (%).

Аналіз основних показників ефективності різних схем ерадикаційної терапії показав, що відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизиться найбільше в дітей, що отримують в схемі антихелікобактерного лікування ІПП+К+Н (табл. 1).

### 6. Обговорення результатів

Зростання невдач при проведенні антихелікобактерної терапії пояснюють формуванням антибіотикорезистентності [22–24]. Так, причина резистентності до метронідазолу дотепер остаточно не встановлена. Очевидно, найбільш важлива альтерація *rdxA*-гена, але може бути залучення *fxaA*-гена [25]. Резистентність до кларитроміцину пов'язана зі зміною конфігурації рибосом внаслідок точкової мутації в домені V 23S rРНК [26, 27]. Низька чутливість до амоксициліну можлива внаслідок мутацій гена *rbp1*-, визначального за здатність білків *H. pylori* зв'язувати пеніциліни [28].

У дитячій гастроентерології є певні обмеження в спектрі можливих антибактеріальних препаратів для успішної ерадикації *H. pylori*. Так, в педіатрії в схемах антихелікобактерної терапії через мутагенний ефект, значну токсичність фуразолідон не рекомендується до застосування. Тому в якості препарату вибору з групи нітрофуранів для дітей із хронічними захворюваннями гастродуоденальної ділянки, асоційованими з *H. pylori*, до складу антихелікобактерної терапії був запропонований ніфуратель.

При проведенні порівняльного аналізу ефективності застосування різних схем потрібної антихелікобактерної терапії в дітей Чернівецької області виявлено, що найбільш високою терапевтичною ефективністю володіють схеми, що вміщують ІПП, кларитроміцин та ніфуратель. На наш погляд, кращий ефект від застосованих схем можна пояснити декількома складовими: низька регіональна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину, виражена протизапальна активність кларитроміцину, 90 % *H. pylori*, пригнічується мінімальною концентрацією кларитроміцину, а його біодоступність зростає із збільшенням дози; підтримання за допомогою ефективних ІПП рН у шлунку  $> 3$  різко гальмує процес деградації кларитроміцину, забезпечуючи повноцінну ерадикацію *H. pylori*; перевагами ніфурателю є ефективність і безпека терапії, відсутність резистентності до препарату, біотичний ефект, оскільки

препарат не пригнічує ріст сапрофітної мікрофлори, що особливо цінно в педіатричній практиці. Призначення ніфурателю супроводжується високою комплайентністю, оскільки завдяки тривалому періоду напіввиведення (більше 12 годин) він може призначатися 2 рази на добу, і нарешті, варто згадати про прийнятні фармако-економічні характеристики ніфурателю.

### 7. Висновки

1. Встановлено різну ефективність антихелікобактерної терапії у дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

2. Ерадикація *H. pylori* відбулася у 80 % дітей третьої, шостої та сьомої груп. Найбільш ефективною схемою антихелікобактерного лікування у дітей є застосування інгібітора протонної помпи, кларитроміцину та ніфурателю впродовж 10 діб (ерадикація 90 %).

### Література

1. Цимерман, Я. С. Гастроентерология. Руководство [Текст] / Я. С. Цимерман. – М.: ГЭОТАР-Медик, 2015. – 816 с.

2. Богданов, Д. Ю. Болезни органов пищеварения при хеликобактериозе [Текст] / Д. Ю. Богданов, И. И. Вищенко, О. А. Суркачева, Ю. И. Астапенков. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 224 с.

3. Ивашкин, В. Т. Гастроентерология. Клиническое руководство [Текст] / В. Т. Ивашкин, Д. Ю. Богданов, Т. Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР, 2013. – 208 с.

4. Malfertheiner, P. Current European concepts in the management of helicobacter pylori infection: the Maastricht consensus report [Text] / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O'Morain, D. Bell, Bianchi G. Porro, M. Deltenre et. al // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 1997. – Vol. 9, Issue 1. – P. 1–2. doi: 10.1097/00042737-199701000-00002

5. Malfertheiner, P. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report [Text] / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, A. P. S. Hungin, R. Jones, A. Axon et. al // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – Vol. 16, Issue 2. – P. 167–180. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x

6. Malfertheiner, P. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report [Text] / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, F. Bazzoli, E. El-Omar, D. Graham // Gut. – 2007. – Vol. 56, Issue 6. – P. 772–781. doi: 10.1136/gut.2006.101634

7. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report [Text] / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain, J. Atherton, A. T. R. Axon, F. Bazzoli et. al // Gut. – 2012. – Vol. 61, Issue 5. – P. 646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084

8. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) [Текст]. – Методические рекомендации № 37 Департамента здравоохранения города Москвы. – М.: ЦНИИГ, 2010. – 12 с.

9. Leanza, A. G. Genetic characterisation of *Helicobacter pylori* isolates from an Argentinean adult population based on

cag pathogenicity island right-end motifs, *lspA-glmM* polymorphism and *iceA* and *vacA* genotypes [Text] / A. G. Leanza, M. J. Matteo, O. Crespo, P. Antelo, J. Olmos, M. Catalano // Clinical Microbiology and Infection. – 2004. – Vol. 10, Issue 9. – P. 811–819. doi: 10.1111/j.1198-743x.2004.00940.x

10. Kato, S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years [Text] / S. Kato, S. Fujimura // Pediatrics International. – 2010. – Vol. 52, Issue 2. – P. 187–190. doi: 10.1111/j.1442-200x.2009.02915.x

11. Boyanova, L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria [Text] / L. Boyanova // Journal of Medical Microbiology. – 2009. – Vol. 58, Issue 7. – P. 930–935. doi: 10.1099/jmm.0.009993-0

12. Yuan, Y. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication [Text] / Y. Yuan, A. C. Ford, K. J. Khan, J. P. Gisbert, D. Forman, G. I. Leontiadis et. al. – John Wiley & Sons, 2013. doi: 10.1002/14651858.cd008337.pub2

13. Machado, R. S. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children [Text] / R. S. Machado, M. R. da Silva, A. Viriato // Jornal de Pediatria. – 2008. – Vol. 84, Issue 2. – P. 160–165. doi: 10.2223/jped.1772

14. Filipec Kanizaj, T. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens [Text] / T. Filipec Kanizaj, M. Katicic, B. Skurla, M. Ticak, V. Plecko, S. Kalenic // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14, Issue 1. – P. 29–35. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00656.x

15. Alvarez, A. Antimicrobial susceptibility and mutations involved in clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates from patients in the western central region of Colombia [Text] / A. Alvarez, J. I. Moncayo, J. J. Santacruz, M. Santacoloma, L. F. Corredor, E. Reinosa // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, Issue 9. – P. 4022–4024. doi: 10.1128/aac.00145-09

16. Bago, J. Antimicrobial resistance of *H. pylori* to the outcome of 10-days vs. 7-days Moxifloxacin based therapy for the eradication: a randomized controlled trial [Text] / J. Bago, K. Majstorović, Ž. Belošić-Halle, N. Kučić, V. Bakula, M. Tomić et. al // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2010. – Vol. 9, Issue 1. – P. 13. doi: 10.1186/1476-0711-9-13

17. Basu, P. P. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* [Text] / P. P. Basu, K. Rayapudi, T. Pacana, N. J. Shah, N. Krishnaswamy, M. Flynn // The American Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol. 106, Issue 11. – P. 1970–1975. doi: 10.1038/ajg.2011.306

18. Буркова, В. В. Использование нифурателя в эрадикационной схеме при лечении хеликобактериоза в детей [Текст] / В. В. Буркова // Лекарства. – 2012. – № 2. – С. 45–47.

19. Drumm, B. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement [Text] / B. Drumm, S. Koletzko, G. Oderda // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2000. – Vol. 30, Issue 2. – P. 207–213. doi: 10.1097/00005176-200002000-00020

20. Протоколи діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей [Текст]. – Міністерство освіти і науки України; Наказ МОЗ України від 26.05.2010 року № 438. – Київ, 2010. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100526\\_438.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100526_438.html)

21. Dore, M. P. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days [Text] / M. P. Dore, V. Farina, M. Cuccu, L. Mameli, G. Massarelli, D. Y. Graham // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16, Issue 4. – P. 295–300. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00857.x

22. Fujioka, T. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan [Text] / T. Fujioka, N. Aoyama, K. Sakai, Y. Miwa, M. Kudo, J. Kawashima et. al // *Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47, Issue 3. – P. 276–283. doi: 10.1007/s00535-011-0487-6

23. Nakajima, S. Multiple-antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection eradicated with a tailor-made quadruple therapy [Text] / S. Nakajima, H. Inoue, T. Inoue, Y. Maruoka // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 27. – P. 108–111. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07069.x

24. Корниенко, Е. А. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии [Текст] / Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2006. – № 5. – С. 5.

25. Marais, A. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* [Text] / A. Marais, C. Bilardi, F. Cantet, G. L. Mendz, F. Mégraud // *Research in Microbiology*. – 2003. – Vol. 154, Issue 2. – P. 137–144. doi: 10.1016/s0923-2508(03)00030-5

26. Mégraud, F. *Helicobacter pylori* and macrolides [Text] / F. Mégraud // *Macrolide Antibiotics*. – 2002. – P. 243–260. doi: 10.1007/978-3-0348-8105-0\_15

27. Mendz, G. Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? [Text] / G. Mendz // *Trends in Microbiology*. – 2002. – Vol. 10, Issue 8. – P. 370–375. doi: 10.1016/s0966-842x(02)02405-8

28. Shiota, S. *Helicobacter pylori* infection in Japan [Text] / S. Shiota, K. Murakami, R. Suzuki, T. Fujioka, Y. Yamaoka // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2013. – Vol. 7, Issue 1. – P. 35–40. doi: 10.1586/egh.12.67

## References

1. Zimmerman, J. S. (2015). *Gastroenterologija. Rukovodstvo [Gastroenterology. Manual]*. Moscow: HEOTAR-Medik, 816.

2. Bogdanov, D. J., Vashchenko, I. I., Surkacheva, O. A., Astapenkov, Y. I. (2011). *Bolezny orhanov pshchevarenyya pry khelykobakteryoze [Diseases of the digestive system with Helicobacter pylori infection]*. Moscow: OOO “Medical News Agency”, 224.

3. Yvashkyn, V. T., Bohdanov, D. Yu., Lapyna, T. L. (2013). *Gastroenterologija. Klinicheskoe rukovodstvo [Gastroenterology. Manual]*. Moscow: HEOTAR, 208.

4. Malfertheiner, P., Mégraud, F., O’Morain, C., Bell, D., Porro, B. G., Deltenre, M. et. al (1997). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht Consensus Report. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 9 (1), 1–2. doi: 10.1097/00042737-199701000-00002

5. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C., Hungin, A. P. S., Jones, R., Axon, A. et. al (2002). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht

2-2000 Consensus Report. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16 (2), 167–180. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x

6. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C., Bazzoli, F., El-Omar, E., Graham, D. et. al (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 56 (6), 772–781. doi: 10.1136/gut.2006.101634

7. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T. R., Bazzoli, F. et. al (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61 (5), 646–664. doi: 10.1136/gut-jnl-2012-302084

8. Standartyi diagnostiki i lecheniya kislotozavisimiyh i assotsirovannyih s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (chetvertoe Moskovskoe soglasenie) [Diagnostic standards and treatment of acid and *Helicobacter pylori*-associated diseases (fourth Moscow Agreement)] (2010). Guidelines Moscow City Department of Health, № 37. Moscow: CNIIG, 12.

9. Leanza, A. G., Matteo, M. J., Crespo, O., Antelo, P., Olmos, J., Catalano, M. (2004). Genetic characterisation of *Helicobacter pylori* isolates from an Argentinean adult population based on *cag* pathogenicity island right-end motifs, *lspA-glmM* polymorphism and *iceA* and *vacA* genotypes. *Clinical Microbiology and Infection*, 10 (9), 811–819. doi: 10.1111/j.1198-743x.2004.00940.x

10. Kato, S., Fujimura, S. (2010). Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. *Pediatrics International*, 52 (2), 187–190. doi: 10.1111/j.1442-200x.2009.02915.x

11. Boyanova, L. (2009). Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *Journal of Medical Microbiology*, 58 (7), 930–935. doi: 10.1099/jmm.0.009993-0

12. Yuan, Y., Ford, A. C., Khan, K. J., Gisbert, J. P., Forman, D., Leontiadis, G. I. et. al (2013). Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *John Wiley & Sons*. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2

13. Machado, R. S., da Silva, M. R., Viriato, A. (2008). Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Jornal de Pediatria*, 84 (2), 160–165. doi: 10.2223/jped.1772

14. Filipec Kanizaj, T., Katicic, M., Skurla, B., Ticak, M., Plecko, V., Kalenic, S. (2009). *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Success Regarding Different Treatment Period Based on Clarithromycin or Metronidazole Triple-Therapy Regimens. *Helicobacter*, 14 (1), 29–35. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00656.x

15. Alvarez, A., Moncayo, J. I., Santacruz, J. J., Santacoloma, M., Corredor, L. F., Reinosa, E. (2009). Antimicrobial Susceptibility and Mutations Involved in Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates from Patients in the Western Central Region of Colombia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53 (9), 4022–4024. doi: 10.1128/aac.00145-09

16. Bago, J., Majstorović, K., Belošić-Halle, Ž., Kučić, N., Bakula, V., Tomić, M. et. al (2010). Antimicrobial resistance of *H. pylori* to the outcome of 10-days vs. 7-days Moxifloxacin based therapy for the eradication: a randomized controlled trial. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9 (1), 13. doi: 10.1186/1476-0711-9-13

17. Basu, P. P., Rayapudi, K., Pacana, T., Shah, N. J., Krishnaswamy, N., Flynn, M. (2011). A Randomized Study

Comparing Levofloxacin, Omeprazole, Nitazoxanide, and Doxycycline versus Triple Therapy for the Eradication of *Helicobacter pylori*. The American Journal of Gastroenterology, 106 (11), 1970–1975. doi: 10.1038/ajg.2011.306

18. Burkova, V. V. (2012). Ispolzovanie nifuratelya v eradikatsionnoy sheme pri lechenii helikobakterioza v detey [Using nifuratel eradication scheme in the treatment of children in helikobakter]. Medicine, 2, 45–47.

19. Drumm, B., Koletzko, S., Oderda, G. (2000). Helicobacter pylori Infection in Children: A Consensus Statement. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 30 (2), 207–213. doi: 10.1097/00005176-200002000-00020

20. Protokoly diagnostyky ta likuvannja zahvorjuvan' organiv travlennja u ditej (2010). Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy; Nakaz MOZ Ukrainy vid 26.05.2010 roku № 438. Kyiv. Available at: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100526\\_438.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100526_438.html)

21. Dore, M. P., Farina, V., Cuccu, M., Mameli, L., Masarelli, G., Graham, D. Y. (2011). Twice-a-Day Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication: A Randomized Trial of 10 and 14 Days. Helicobacter, 16 (4), 295–300. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00857.x

22. Fujioka, T., Aoyama, N., Sakai, K., Miwa, Y., Kudo, M., Kawashima, J. et. al (2011). A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in Japan. Journal of

Gastroenterology, 47 (3), 276–283. doi: 10.1007/s00535-011-0487-6

23. Nakajima, S., Inoue, H., Inoue, T., Maruoka, Y. (2012). Multiple-antibiotic-resistant Helicobacter pylori infection eradicated with a tailor-made quadruple therapy. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 27, 108–111. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07069.x

24. Kornienko, E. A., Parolova, N. I. (2006). Antibiotikorezistentnost Helicobacter pylori u detey i vyibor terapii [Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in children and the choice of therapy]. Questions modern pediatriy, 5, 5.

25. Marais, A., Bilardi, C., Cantet, F., Mendz, G. L., Mégraud, F. (2003). Characterization of the genes rdxA and frxA involved in metronidazole resistance in Helicobacter pylori. Research in Microbiology, 154 (2), 137–144. doi: 10.1016/s0923-2508(03)00030-5

26. Mégraud, F. (2002). Helicobacter pylori and macrolides. Macrolide Antibiotics, 243–260. doi: 10.1007/978-3-0348-8105-0\_15

27. Mendz, G. (2002). Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? Trends in Microbiology, 10 (8), 370–375. doi: 10.1016/s0966-842x(02)02405-8

28. Shiota, S., Murakawi, K., Suzuki, R., Fujioka, T., Yamaoka, Y. (2013). Helicobacter pylori infection in Japan. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 7 (1), 35–40. doi: 10.1586/egh.12.67

*Дата надходження рукопису 14.01.2016*

**Сорокман Таміла Василівна**, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002  
E-mail: [t.sorokman@gmail.com](mailto:t.sorokman@gmail.com)

**Сокольник Сніжана Василівна**, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002  
E-mail: [sokolnyk-snizhana@bsmu.edu.ua](mailto:sokolnyk-snizhana@bsmu.edu.ua)

**Попелюк Олександра-Марія Василівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра анатомії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002  
E-mail: [alexprop82@gmail.com](mailto:alexprop82@gmail.com)

**Макарова Олена Вікторівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра догляду за хворими, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002  
E-mail: [makhelen2010@gmail.com](mailto:makhelen2010@gmail.com)

**Швиґар Леонід Володимирович**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002  
E-mail: [svleon@gmail.com](mailto:svleon@gmail.com)