

Стандарты лечебно-диагностической помощи при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

А.В. Фарбер, Е.Л. Никонов

ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме

В статье представлен сравнительный анализ международных рекомендаций и российских федеральных стандартов диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При язвенной болезни желудка целесообразны повторные эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и рентгеновское исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с барием для исключения малигнизации. При часто рецидивирующих или рефрактерных к нескольким курсам лечения язвах желудка необходимо исследовать уровень гастрин в крови, а при гиперкальциемии — уровень паратгормона. Эти исследования необходимо включать в диагностические стандарты при язвенной болезни. Для инициальной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, а также для контроля эрадикации необходимо включать в стандарты различные методы диагностики (инвазивные и неинвазивные). В качестве резервных антибактериальных препаратов при неэффективности эрадикационной терапии в стандарт лечения могут быть включены тинидазол, фуразолидон, левофлоксацин и рифабутин. В целом, российские федеральные стандарты диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки совпадают с международными рекомендациями.

Ключевые слова: стандарты диагностики и лечения, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, гастрин, паратгормон, резервные антибактериальные средства.

Standards of diagnostics and treatment of the peptic ulcer disease A.V. Farber, E.L. Nikonov

«Clinical hospital» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow

Summary

Article gives comparative analysis of the International recommendations and Russian federal standards of diagnostics and treatment of the peptic ulcer disease. In presence of gastric ulcer repeated upper endoscopy with biopsy and radiographic (barium study) of gastric and duodenum are advisable. In frequently exacerbates or refractory to a few courses of treatment peptic ulcers serum levels of gastrin are necessary investigates, as like serum levels of parathormone in hypercalciemia. These investigations are necessary included in diagnostic standards of peptic ulcer disease. For initial diagnostic of *Helicobacter pylori* infection as well to control of eradication different methods (invasive and noninvasive) are necessary included in diagnostic standards too. As the reserves antimicrobial drugs in a successful eradication therapy tinidazole, furazolidone, levofloxacin and rifabutin are possible include in treatment standards of peptic ulcer disease. In whole Russian federal standards of diagnostics and treatment of the peptic ulcer disease are coincides with International recommendations.

Key words: standards of diagnostics and treatment, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, gastrin, parathormone, reserves antimicrobial drugs.

Координаты для связи с автором: drnikonov@mail.ru

По данным различных исследователей распространённость язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди взрослого населения составляет от 5 до 15% (в среднем около 10%). Патогенез заболевания связан с нарушением равновесия между защитными свойствами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и агрессивными кислотно-пептическими факторами. Ослаблению защитных свойств слизистой оболочки и усилению агрессивности кислотного-пептических факторов способствуют микроорганизмы *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), этиологическая роль которых была установлена при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, соответственно в 70–85% и 90–95% случаев. В связи с этим, эффективность лечения больных с язвенной болезнью напрямую связана с диагностикой и эффективной эрадикацией *H. pylori* инфекции.

В настоящее время является актуальным вопрос качества оказываемой медицинской помощи при различных заболеваниях, который в международных рекомендациях стал базироваться на позициях доказательной медицины.

Цель данной работы — выявление отличий международных рекомендаций и российских федеральных стандартов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут повлиять на качество медицинской помощи при одном из самых распространённых заболеваний органов пищеварения. В качестве международных стандартов изучались рекомендации Европейской группы по изучению *Helicobacter* (EHSG) и Европейских Согласительных конференций по лечению инфекции *Helicobacter pylori* (Maastricht I-1997, II-2000, III-2005); руководства по лечению язвенной болезни и инфекции *Helicobacter pylori* Канады (2004) и Сингапура (2004); Американской коллегии терапевтов (2004); Мичиганского Университета (2005) и Американской коллегии гастроэнтерологии (2007) [4–12]. В качестве федеральных стандартов России по оказанию амбулаторно-поликлинической и специализированной медицинской помощи больным язвой желудка и двенадцатиперстной кишки изучались приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 241 (2004) [1], № 611 (2007) [2] и № 612 (2007) [3].

Диагностика

Международные стандарты диагностики язвенной болезни

В международных рекомендациях эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) признаётся процедурой выбора, «золотым стандартом» диагностики язвенной болезни, когда имеется возможность получать образцы биоптатов для гистологического исследования и определять дальнейшую лечебно-диагностическую тактику. При этом ЭГДС является единственным методом, позволяющим диагностировать язвенную болезнь (В) [9]. Эндоскопическое

исследование признано необходимым для определения специфического лечения и профилактики обострений заболевания, а также для лечения и профилактики осложнений язвенной болезни (А) [9]. Как было показано, ЭГДС имеет большую чувствительность и специфичность, чем рентгенологическое исследование с бариевой взвесью при наличии повреждений слизистой оболочки (I-II) [9]. Эндоскопия более предпочтительна, чем рентгеновское исследование с барием и при язвах высокого риска (с наличием сосудов в дне, активно кровоточащих), так как помимо диагностических функций при ЭГДС возможно проводить и терапевтические мероприятия с целью остановки кровотечения и для профилактики его рецидива [9]. Кроме того, при ЭГДС проводят биопсию всех язв желудка и язв, подозрительных на малигнизацию, а также биопсию слизистой оболочки для диагностики инфекции *H. pylori* [9].

Отсутствие язвенных повреждений слизистой оболочки при ЭГДС рассматривается как клинически важный момент, помогающий врачу убедить пациента в эффективности симптоматической терапии в данном случае. При сохранении симптомов возникнет необходимость в проведении дальнейшего обследования с целью выявления специфических диагнозов, отличных от диагноза язвенной болезни [9].

Наличие симптомов язвенной болезни и её осложнений, особенно у пациентов старше 50 лет, требуют проведения ЭГДС [9].

Пациенты с документально подтверждённой язвенной болезнью желудка нуждаются в повторных ЭГДС для исключения малигнизации (В) [9]. Даже если при гистологическом исследовании образцов биоптатов первичной ЭГДС при язве желудка не было выявлено признаков малигнизации, для подтверждения рубцевания язвы и исключения малигнизации повторную ЭГДС и биопсию области рубца или заживающего язвенного дефекта в желудке проводят после лечения (через 8–12 недель после завершения кислото-супрессивной терапии) (III) [9]. При этом необходимо подтверждать эрадикацию *H. pylori* при биопсии у тех, кому проводилась антигеликобактерная терапия [9]. Так, в одном из когортных исследований при длительном динамическом ЭГДС наблюдении за пациентами с язвами желудка рак желудка был выявлен в 1,8% случаев (II) [9].

Срочную ЭГДС проводят пациентам с осложнениями язвенной болезни (за исключением перфорации) для выбора способа оптимального лечения (В) [9]. При кровоточащих язвах желудка и двенадцатиперстной кишки проводят эндоскопические мероприятия с целью остановки кровотечения. Если эндоскопически кровотечение остановить не удаётся, проводят консультацию хирурга для решения вопроса о дальнейшей тактике. Своевременная помощь пациентам с угрожающими жизни желудочно-кишечными кровотечениями снижает количество смертельных исходов (II) [9]. Высокий показатель смертности (более 50%) характеризует течение нелеченых кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки [9].

Пациентам с неосложнённой язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и отсутствием клинических проявлений нет необходимости выполнять повторную ЭГДС с целью контроля за процессом рубцевания язвенного дефекта после завершения курса лечения. Контроль эрадикации *H. pylori* может осуществляться в установленные сроки с помощью и неэндоскопических методик. Пациенты с неосложнённой *H. pylori*-негативной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не нуждаются в дальнейшем наблюдении в случае отсутствия (разрешения) клинических симптомов (С) [9].

Пациентам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённых кровотечением, стенозом

или перфорацией, а также пациентам, которым проводилась эрадикационная антигеликобактерная терапия, необходимо выполнять уреазный дыхательный тест для подтверждения эрадикации *H. pylori*, или повторять эндоскопию для подтверждения рубцевания язвы и эрадикации *H. pylori* [9].

Также велико значение ЭГДС для диагностики обостренных приёмом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) повреждений слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, особенно в условиях, когда возраст пациента старше 65 лет (I-II), при наличии в анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения (I-II), при высоком показателе функциональной недостаточности при артрите (II), при использовании высоких доз НПВС (II), при наличии в анамнезе побочных эффектов лекарственных препаратов со стороны органов пищеварения (II), ишемической болезни сердца (I-II) и конкурентном использовании глюкокортикостероидов (II) [9].

Международные стандарты диагностики инфекции Helicobacter pylori

В «дохеликобактерную» эру эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта при язвенной болезни имело целью выявление язвенного дефекта и проведение биопсии слизистой оболочки при подозрении на малигнизацию. В настоящее время в связи с установлением роли *H. pylori* в этиологии язвенной болезни при ЭГДС помимо визуальной диагностики язвенного дефекта и биопсии слизистой оболочки для исключения малигнизации требуется получение образцов биоптатов для выявления вышеуказанного микроорганизма. Помимо эндоскопического, существуют и неэндоскопические способы получения биологического материала для диагностики *H. pylori*.

При эндоскопических, наиболее специфичных и чувствительных для *H. pylori* методах диагностики в полученных образцах биоптатов при проведении микроскопического исследования выявляют непосредственно микроорганизм (цитологическое, гистологическое или бактериологическое исследование). Бактериологическое исследование, при котором получают чистую культуру бактерий, помещая образцы биоптатов на питательную среду, является весьма трудоёмким, дорогостоящим и занимающим много времени, в связи с чем проводится только в случае неэффективности нескольких режимов терапии для определения чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам. Кроме того, идентификация *H. pylori* может также осуществляться косвенно — путём выявления специфических продуктов жизнедеятельности этого микроорганизма, например, уреазы. Помещение на содержащую индикатор питательную среду образца биоптата при наличии в нём *H. pylori*, продуцирующего уреазу, вызывает изменение цвета индикатора. Данный метод диагностики называют быстрым уреазным тестом, так как он позволяет получать результаты в кратчайшие сроки — в течение 30 мин — 1 часа.

К неэндоскопическим методам диагностики *H. pylori* относят уреазный дыхательный тест, определение антител к *H. pylori* в сыворотке крови, слюне и моче, определение антигена *H. pylori* в кале, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с любым биологическим материалом, в котором содержатся возбудители инфекции, в том числе в культуре бактерий, зубном налёте, кале и слюне.

Выбор метода диагностики *H. pylori* определяют клиническая ситуация (необходимость инициальной диагностики инфекции или верификация эрадикации возбудителя), лабораторно-инструментальная и кадровая оснащённость лечебного учреждения, а также состояние больного. Кроме того, рыночная экономика диктует так-

же необходимость учёта стоимостных характеристик конкретного диагностического исследования.

Непосредственное выявление *H. pylori* производят при микроскопическом исследовании биоптатов слизистой оболочки и выделенной культуры микроорганизма. При цитологическом исследовании мазки-отпечатки слизистой оболочки желудка окрашивают по Романовскому-Гимзе и Граму. Этот метод может быть использован как ориентировочный для определения *H. pylori*, его не рекомендуют применять для подтверждения эрадикации инфекции. Микроскопическое исследование гистологических препаратов слизистой оболочки проводят после их окраски по Романовскому-Гимзе, Вартину-Старри, Гента и другими методами. Гистологическое исследование является золотым стандартом для диагностики инфекции *H. pylori*, позволяющим оценить патологические изменения, которые могут сопутствовать *H. pylori* инфекции, таким как воспаление, атрофия, кишечная метаплазия и малигнизация [11]. Наличие гастрита при гистологическом исследовании является суррогатным маркером *H. pylori* инфекции, когда микроорганизм не идентифицирован [12]. Определённое отсутствие хронического гастрита является потенциальным негативным предиктором наличия *H. pylori* инфекции [11]. В связи с тем, что распределение и плотность *H. pylori* различна в разных отделах желудка, частично за счёт препаратов (ингибиторов протонного насоса, антибиотиков и препаратов висмута), которые могут снижать плотность *H. pylori*, для более точной диагностики рекомендуют проводить множественную биопсию. С этой позиции рекомендуется получение как минимум 3 биоптатов, по одному – из области угла желудка, из большой кривизны тела желудка и из большой кривизны антрального отдела [11]. Дополнительные биоптаты, полученные из тела и антрального отдела желудка повышают выявляемость *H. pylori* инфекции примерно на 10% по сравнению с ситуацией, когда получают образцы только из антрального отдела [11]. Чувствительность и специфичность гистологического исследования для выявления *H. pylori* может превышать 95% [11]. Гистологическое исследование можно использовать как для инициальной диагностики *H. pylori* инфекции, так и для оценки результатов лечения [11, 12]. Для исключения вероятности получения ложноположительных результатов исследования, его рекомендуют проводить не ранее, чем через 4 недели после окончания лечения антибактериальными и антисекреторными препаратами [12].

Бактериологическое исследование с выделением культуры *H. pylori* является высоко специфичным методом идентификации активной *H. pylori* инфекции. Кроме того, с помощью данного исследования возможно проводить изучение чувствительности выделенного возбудителя инфекции к антибиотикам. К сожалению, микробиологическое исследование не является столь же чувствительным, как быстрый уреазный тест или гистологическое исследование [11]. Кроме того, данный вид исследования для выявления *H. pylori* является дорогостоящим, трудным для выполнения и требует высококвалифицированного персонала, в связи чем используются ограниченным числом лабораторий [11]. С учётом этих практических ограничений, получение культуры *H. pylori* проводят только при необходимости изучения чувствительности возбудителя к антибиотикам, когда *H. pylori* инфекция персистирует после нескольких курсов антибактериальной терапии [11].

С помощью быстрого уреазного теста (RUT) идентифицируют активную *H. pylori* инфекцию, выявляя уреазную активность микроорганизма. Полученные образцы биоптатов желудка помещают на питательную среду, содержащую рН-чувствительный индикатор. При наличии микроорганизмов *H. pylori* под действием выделяемой ими

уреазы происходит расщепление мочевины с образованием аммиака, что вызывает изменение рН среды и, соответственно, изменение цвета рН-чувствительного индикатора, что свидетельствует о наличии активной инфекции. При инициальной диагностике *H. pylori* перед проведением антибактериальной терапии чувствительность RUT > 90%, а специфичность > 95% [8]. С помощью RUT можно выявлять наличие *H. pylori* в течение 1 часа [6, 12].

Простота выполнения, небольшая стоимость [12] и реальное получение результатов за короткое время делают RUT одним из наиболее широко используемых методов диагностики, который имеет также хорошее соотношение стоимости/эффективности при диагностике *H. pylori* инфекции у пациентов, не принимающих антибиотики, препараты висмута или ИПП, которым предполагается выполнение ЭГДС [11]. У пациентов, принимающих антисекреторные препараты [6], висмутосодержащие препараты и антибиотики могут выявляться ложно-негативные результаты, при этом чувствительность RUT снижается до 25% [11]. Кроме того, язвенное кровотечение во время тестирования может снижать чувствительность и негативное прогностическое значение RUT [11, 12].

С целью уменьшения вероятности получения ложно-негативных результатов RUT, антисекреторные препараты отменяют за 1-2 недели до проведения теста. Кроме того, с этой же целью RUT комбинируют с другими эндоскопическими или неэндоскопическими методиками для выявления *H. pylori* инфекции [11], например, с гистологическим исследованием [12].

Полимеразная цепная реакция используется для определения генетического материала ДНК *H. pylori* в образцах биоптатов слизистой оболочки. Эта методика является высоко специфичной и может быть даже более чувствительной, чем другие основанные на биопсии методы диагностики. В недавнем исследовании установлено, что с помощью ПЦР было выявлено наличие *H. pylori* примерно в 20% образцов биопсии желудка при наличии в них хронического гастрита, когда гистологическое исследование микроорганизм не позволило выявить [11]. С помощью ПЦР можно также выявлять наличие мутаций штаммов *H. pylori*, ассоциирующихся с резистентностью к антибактериальным препаратам [11]. Данный метод может обеспечивать практической информацией не только по определению чувствительности микроорганизма к антибиотикам, но и по его типированию и определению его вирулентных свойств [11].

Уреазный дыхательный тест (UBT) относят к неинвазивным методам выявления *H. pylori*, который может быть использован и для первичной диагностики, и для оценки эффективности эрадикации *H. pylori* [10]. С помощью UBT идентифицируют активную *H. pylori* инфекцию, определяя уреазную активность микроорганизма [11, 12]. Наличие *H. pylori*, метаболизирующего мочевины, определяют либо с помощью нерадиоактивного изотопа ¹³C, либо с помощью радиоактивного изотопа ¹⁴C, содержание которых количественно определяют в выдыхаемом CO₂ [11]. Хотя доза радиации при использовании ¹⁴C в UBT меньше, чем доза ежедневного естественного радиационного фона, использование ¹³C UBT предпочитают у детей и беременных женщин [11]. Полученные характеристики обоих тестов аналогичны по чувствительности и специфичности и в большинстве исследований превышают 95% [11]. Тест относится к категории дорогостоящих, требующих специального оборудования и обученного персонала [10]. Основная стоимость UBT обусловлена стоимостью оборудования и стоимостью меченой изотопом мочевины [11]. Однако существуют препараты, способные повлиять на точность результатов теста. В связи с этим до проведения уреазного дыхательного теста антибиотиками и препаратами висмута не-

обходимо отменить как минимум за 4 недели, а ингибиторы протонного насоса — за 7-14 дней [10, 11, 12].

Серологическое исследование с определением содержания антител класса IgG к *H. pylori* используют в основном для эпидемиологических исследований и первичной диагностики *H. pylori*. Метод не позволяет отличать активно текущую инфекцию *H. pylori* от состояний с предшествующим инфицированием и возможной эрадикацией *H. pylori* [9, 10]. Для диагностики *H. pylori* специфичность и чувствительность данного исследования составляют примерно 90% [9]. В качестве диагностического теста для *H. pylori* данный метод можно использовать при следующих ситуациях: кровоточащие язвы, атрофия желудка, MALT лимфома желудка, при недавнем использовании или использовании во время исследования ингибиторов протонной помпы и антибиотиков (2B) [6]. Это положение актуально в связи с тем, что ингибиторы протонной помпы являются основной причиной ложнонегативных результатов для всех диагностических тестов, за исключением серологического [6]. По сравнению с другими тестами для выявления активной *H. pylori* инфекции, тесты для выявления антител более просты в использовании, обеспечивают получение более быстрого результата и менее дорогостоящие [6, 10, 11]. Вероятность того, что позитивные результаты серологических тестов будут отражать активную инфекцию, будет пропорционально снижаться у пациентов с ранее проведённой эрадикацией *H. pylori* [10]. В настоящее время исследование широко применяется в клинической практике, имеет хорошее негативное прогностическое значение, но его низкое позитивное прогностическое значение в популяциях с низкой распространённостью *H. pylori* инфекции ограничивает его использование [11]. Серологические тесты должны использоваться только для начальной диагностики *H. pylori* инфекции, т.к. уровни антител часто остаются повышенными в течение длительного времени после достижения эрадикации *H. pylori*. В связи с этим серологические тесты не должны использоваться для подтверждения эрадикации *H. pylori* после лечения [10, 11].

При инициальной диагностике *H. pylori* инфекции в случаях, когда не предполагается проведение ЭГДС, определение специфических антител к *H. pylori* помимо сыворотки крови, проводят также в слюне и моче (1aB) [6]. Определение специфических анти-*H. pylori* антител в моче и слюне в основном используется при эпидемиологических исследованиях (1bA) [6].

Определение антигена H. pylori в кале (Fecal Antigen Test — FAT) проводят с помощью иммуноферментного анализа с использованием поликлональных и моноклональных анти-*H. pylori* антител [11]. Оба теста могут использоваться для скрининга инфекции и определения успешности последующей терапии. Установлено, что несмотря на превосходные чувствительность, специфичность, позитивное и негативное прогностическое значения для поликлонального теста в периоде перед лечением, его чувствительность и позитивное прогностическое значение были менее удовлетворяющими в периоде после лечения. С другой стороны тест с использованием моноклональных антител имел чувствительность и специфичность и прогностические показатели более чем 90% в периоде как до лечения, так и после него. FAT был предложен Food and Drug Administration (FDA) США и поддержан the European “Maastricht II-2000 Consensus Report” как альтернатива UBT для установления факта эрадикации *H. pylori* [11]. В недавних исследованиях установлено, что FAT может эффективно отражать эрадикацию не ранее, чем через 4 недели и возможно даже через 8–12 недель после лечения *H. pylori* [11].

Когда тестирование *H. pylori* проводится в популяции

с низкой претестовой вероятностью инфекции, FAT обеспечивает большую выявляемость, чем серологическое тестирование с умеренным повышением предполагаемой стоимости исследования [11]. Аналогично UBT, на чувствительность FAT влияют недавно принятые препараты висмута, антибиотики и ИПП [11]. Кроме того установлено, что специфичность FAT также снижается при язвенном кровотечении, в связи с чем в данной ситуации FAT не должен быть единственным диагностическим тестом [11].

Таким образом, FAT может быть использован наравне с UBT для идентификации *H. pylori* перед курсом антибиотикотерапии [6, 11]. Поликлональный FAT менее пригоден, чем UBT в периоде после лечения. По сравнению с поликлональным тестом, моноклональный FAT обеспечивает более точной информацией для подтверждения эрадикации *H. pylori* [11].

Международные стандарты оценки эффективности антигеликобактерной терапии

Не вызывает сомнения необходимость подтверждения эрадикации инфекции *H. pylori* после лечения у пациентов с документально подтверждённой язвенной болезнью. В случае невыполнения тестирования эрадикации *H. pylori* в периоде после курса антибактериальной терапии, значительно возрастает риск рецидива язвенной болезни и вероятность рецидива желудочно-кишечного кровотечения [12]. Для оценки эффективности лечения рекомендуется использовать неинвазивные тесты за исключением случаев, когда планируется повторная эндоскопия, например, у пациентов с язвой желудка [6]. В данной ситуации для подтверждения эрадикации *H. pylori* используют быстрый уреазный тест (RUT) или гистологическое исследование [12]. Из неинвазивных методик, используемых для оценки эрадикации, предпочтение отдают UBT, который имеет чувствительность 94% и специфичность 95% [6]. При невозможности использования уреазного дыхательного теста выполняется лабораторный тест определения антигена *H. pylori* в кале (FAT) с моноклональными антителами. Точность результатов FAT для подтверждения эрадикации инфекции ниже, чем UBT. Проведение этих исследований рекомендуется не ранее, чем через 4 недели после окончания эрадикационного лечения [6]. Серологическое исследование с определением антител к *H. pylori* не используется для подтверждения эрадикации. Известно, что антитела к *H. pylori* могут выявляться в течение длительного времени после успешного лечения и эрадикации *H. pylori* [12].

С целью минимизации ложно-негативных результатов тестирования, оценка эрадикации *H. pylori* должна выполняться как минимум через 4 недели после завершения курса эрадикационного лечения. Ингибиторы протонного насоса могут влиять на чувствительность неэндоскопических и эндоскопических методов диагностики *H. pylori* инфекции, в связи с чем эти препараты должны отменяться за 1–2 недели перед проведением этих тестов [12].

Российские федеральные стандарты диагностики язвенной болезни

Федеральным стандартом 2004 г. [1] по оказанию медицинской помощи пациентам (взрослым и детям) с неосложнённой язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в амбулаторно-поликлинических условиях предусмотрено проведение эзофагогастродуоденоскопии и биопсии желудка и двенадцатиперстной кишки. Этим же стандартом предусмотрено проведение рентгеноскопии и контрастной рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки с приёмом бария.

В Федеральном стандарте 2007 г. [2] по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с язвенной бо-

лезню двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в стационарных условиях (специализированная помощь) предусмотрено проведение эзофагогастродуоденоскопии и биопсии желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии. Этим же стандартом предусмотрено проведение рентгеноскопии и контрастной рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки с приёмом бария, а также рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях двойного контрастирования.

Федеральным стандартом 2007 г. [3] по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с язвенной болезнью желудка в фазе обострения в стационарных условиях (специализированная помощь) предусмотрено проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, рентгеноскопии и контрастной рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки.

Российские федеральные стандарты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и оценки эффективности антигеликобактерной терапии

Федеральными стандартами 2004 г. [1] и 2007 г. [2, 3] по оказанию медицинской помощи пациентам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях для диагностики инфекции *H. pylori* предусмотрено проведение исследования материала из желудка на наличие геликобактериоза и морфологическое исследование препарата тканей желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, при наличии осложнённой дуоденальной язвы в стационарных условиях дополнительно предусматривается проведение гистологического исследования препарата тканей двенадцатиперстной кишки и определение антител к *H. pylori* [2], а при наличии осложнённой язвы желудка — цитологического исследования тканей желудка [3].

Лечение

Лекарственная терапия, воздействующая на основные патогенетические механизмы заболевания, направлена на купирование симптомов обострения язвенной болезни, скорейшее заживление язвы и предотвращение рецидивов болезни (А) [9].

Международные стандарты лечения язвенной болезни и *H. pylori* инфекции

Антисекреторная терапия

Купирование диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастриальной области) при обострении язвенной болезни, лечение и профилактика рецидивов язвенного кровотечения, использование в качестве одного из компонентов эрадикационной антигеликобактерной терапии, снижение риска язвенной болезни и её осложнений у пациентов, принимающих в течение длительного времени нестероидные противовоспалительные средства (1bA) [6], — это основные показания для применения антисекреторных препаратов. Ингибиторы протонного насоса после проведения 7- или 14-дневного курса эрадикационной терапии *H. pylori* при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки назначают соответственно на 21 или 14 дней, а при обострении язвенной болезни желудка — соответственно на 28 или 21 день. При обострении неосложнённой язвы двенадцатиперстной кишки допустимо проводить только курс эрадикационной терапии без последующего назначения антисекреторных средств [5].

Обычно нет необходимости в продолжении назначения антисекреторных препаратов сверх 2-недельного срока после окончания антигеликобактерной терапии.

В некоторых случаях назначение длительной поддерживающей терапии блокаторами H_2 -рецепторов по поводу язвенной болезни может быть необходимым до того момента, пока не завершится обострение язвенной болезни. В случае сохранения симптомов свыше этого срока необходимо проведение консультации соответствующих специалистов (гастроэнтеролога, хирурга) для возможного пересмотра диагноза и решения вопроса о дальнейшей лечебно-диагностической тактике [10].

Значение ингибиторов протонного насоса и блокаторов H_2 -рецепторов в качестве монотерапии язвенной болезни ограничено определёнными клиническими ситуациями. Антисекреторные препараты целесообразно применять при язвенной болезни в течение ограниченного времени, необходимого для установления диагноза и подтверждения наличия инфекции *H. pylori*, перед началом курса эрадикационной терапии *H. pylori* (следует помнить, что все ингибиторы протонного насоса мешают идентификации бактерии и приводят к ложно-отрицательным результатам практически всех методов выявления); при обострении язвенной болезни желудка, а также при тяжёлом обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей на фоне тяжёлых сопутствующих заболеваний, после курса эрадикационной терапии *H. pylori* в течение 2–5 недель для достижения более эффективного заживления язвы; у больных язвенной болезнью при доказанной непереносимости компонентов схем для эрадикации *H. pylori* (например, известные тяжёлые аллергические реакции на амоксициллин и/или кларитромицин); при симптоматических язвах, в патогенезе которых *H. pylori* не играет решающей роли.

Антигеликобактерная терапия

Эрадикация *H. pylori* настоятельно рекомендуется при язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки вне зависимости от наличия активности и осложнений заболевания (1aA) [6, 8] и атрофическом гастрите (2aB) [6]. Пациентам, планирующим впервые начать лечение НПВС, рекомендуется эрадикация *H. pylori* с целью профилактики язвенной болезни и/или кровотечения (1bA) [6, 8]. При документально подтверждённой язве эрадикация активной *H. pylori*-инфекции способствует заживлению язв и снижает риск рецидива язвенной болезни с 90% до 5% и менее (I) [9, 10].

Антигеликобактерная эрадикационная терапия включает в себя антибиотики и антисекреторные препараты (А) [10].

Наиболее высоких показателей эрадикации (> 85–90%) можно достичь при строгом соблюдении схем антигеликобактерной терапии (компоненты схемы, дозы и продолжительность лечения) и использовании препаратов висмута и ингибиторов протонной помпы в качестве компонентов тройных схем лечения (II) [9].

Несоблюдение пациентом режима рекомендованного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*, может приводить к формированию резистентности к антибиотикам [9]. Более низкие показатели эрадикации наблюдаются при повторных курсах лечения у пациентов с неудачно проведённым первым курсом антигеликобактерной терапии [9]. Наиболее частыми причинами неэффективности схем антигеликобактерной терапии является резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [6].

В настоящее время наиболее часто применяют два режима лечения: основной (тройная терапия) и резервный (квадротерапия), которые используют при неэффективности основного режима [9, 10]. По решению врача в определённых клинических ситуациях квадротерапия может быть назначена в качестве терапии первой линии [6].

Продолжительность курсов эрадикационной терапии 7–14 дней. Четырнадцатидневный курс лечения приводит

к более высокому проценту эрадикации *H. pylori* [6]. В американских рекомендациях продолжительность эрадикационной терапии на основе ингибиторов протонного насоса (лансопразол или омепразол) составляет 14 дней; только при использовании в этих схемах рабепразола допускается сокращение продолжительности курса до 7 дней.

Терапия первой линии

В качестве терапии первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* используют ингибитор протонного насоса (в стандартной дозе 2 р/д), кларитромицин (500 мг 2 р/д), амоксициллин (1000 мг 2 р/д) или метронидазол (400 мг 2 р/д) (**1aA**) [8]. При этом 14-дневный курс лечения на 12% более эффективен, чем 7-дневный; различные исследования 7-дневной тройной терапии на основе ингибитора протонного насоса, главным образом из Европейских стран, признают наиболее оптимальной такую продолжительность лечения [6]. Показатель эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании данной схемы – от 86 до 94% [9]. При невозможности использования кларитромицина применяют схему, содержащую препарат висмута (например, Де-Нол) 120 мг 4 раза в день, метронидазол 400 мг – 2 раза в день и тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 14 дней [9, 10]. В результате показатели эрадикации в данном случае будут на 10% ниже, чем при режимах с использованием кларитромицина (**1bA**) [8]. Альтернативное использование амоксициллина вместо тетрациклина не рекомендуется в связи со значительным снижением показателя эрадикации [9]. Многокомпонентность этой так называемой «Утверждённой Национальной Институтам Здоровья США схема трипл-терапии» («*NIH Conventional Triple Therapy*») и её продолжительность в течение 14 дней компенсируется низким процентом побочных эффектов, что делает эту схему наиболее привлекательной для достижения эрадикации *H. pylori* [10].

Схема ингибитор протонного насоса-кларитромицин-амоксициллин или метронидазол в качестве лечения первой линии рекомендуется в популяциях с показателем резистентности к кларитромицину < 15-20%. В популяциях, где показатель резистентности штаммов *H. pylori* к метронидазолу < 40%, предпочтительной схемой является схема ингибитор протонного насоса-кларитромицин-метронидазол [6].

Недавно было предложена схема последовательного (ступенчатого) лечения, когда в течение первых 5 дней лечения пациент принимает ингибитор протонного насоса и амоксициллин, а в течение последующих 5 дней – ингибитор протонного насоса, кларитромицин и тинидазол [6, 11, 12]. Эффективность этого лечения превосходит стандартную семидневную схему тройной терапии с использованием ингибитора протонного насоса, амоксициллина и кларитромицина [6, 11]. В недавних рандомизированных исследованиях из Италии при использовании ступенчатой терапии показатель эрадикации составил 91% [12].

При невозможности применения тройной терапии первой линии альтернативой схемой лечения является квадротерапия на основе солей висмута (**1aA**) [6]. Квадротерапия, состоящая из ингибитора протонного насоса, препарата висмута, тетрациклина и метронидазола в течение 10–14 дней имеет эффективность более 80%. Она должна состоять из стандартной дозы ингибитора протонного насоса дважды в день, 375–500 мг метронидазола 4 раза в день, 375–500 мг тетрациклина 4 раза в день и 262 мг висмута салицилата 4 раза в день [7].

Терапия второй линии

В качестве приоритетной схемы лечения второй линии остаётся квадротерапия на основе солей висмута (**1bA**) [6]. Данная схема, которая используется в случае неэффек-

тивности режима с использованием ингибитора протонного насоса в стандартной дозе 2 раза в день, коллоидного субцитрата висмута 120 мг 4 раза в день, метронидазола 400 мг 2 раза в день и тетрациклина 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней (**1bA**) [8].

При невозможности применения схемы на основе препаратов висмута рекомендуется схема ингибитор протонного насоса-амоксициллин (или тетрациклин)-метронидазол [6].

При неэффективности двух схем эрадикационной терапии рекомендуется проведение микробиологического исследования с выделением культуры *H. pylori* и определением антибактериальной чувствительности (**2cB**) [6].

Увеличение резистентности штаммов *H. pylori* к антибиотикам, входящим в состав тройной терапии на основе ингибитора протонного насоса, диктует необходимость поиска новых схем лечения и новых препаратов, которые могли бы использоваться в этих схемах [6].

Кларитромицин в схемах тройной терапии второй линии на основе ингибитора протонного насоса применяться не должен до тех пор, пока к нему не будет определена чувствительность штамма *H. pylori*. Показатель эрадикации при использовании схемы ингибитор протонного насоса-амоксициллин-метронидазол составил 89% при наличии метронидазол-чувствительных штаммов и 64% при наличии метронидазол-резистентных штаммов [6].

Эффективность эрадикации при использовании схемы ингибитор протонного насоса-тетрациклин-метронидазол, по которой имеются ограниченные данные, имеет показатель эрадикации 91% [6].

Кроме того, в качестве препарата для схем терапии второй линии был изучен рифабутин, препарат, используемый для лечения туберкулёза. Его дозы составляли от 150 до 300 мг/сут типично в сочетании с ингибитором протонного насоса и амоксициллином, которые назначались в режиме 2 раза в день в течение 7–14 дней. При этом показатели эрадикации при персистенции инфекции *H. pylori* достигали 44–91%. Отмечено, что самые высокие показатели эрадикации при использовании рифабутина достигаются в тех случаях, когда он используется в качестве терапии второй линии [12].

Фуразолидон – синтетический дериват антибиотиков класса нитрофуранов, который также изучался в числе других препаратов при персистенции инфекции *H. pylori* и имел показатели эрадикации от 52 до 90%. Трудно оценить эффективность фуразолидона для эрадикации *H. pylori* в связи с разными дозировками препарата в различных исследованиях – от 200 до 600 мг/сут. Различные режимы тройной и квадротерапии имели продолжительность от 7 до 14 дней. Существенные побочные эффекты при использовании фуразолидона были выявлены у 35% пациентов, что ограничивало возможность продолжения терапии фуразолидоном [12].

Терапия третьей линии

Выбор антибактериальных препаратов для терапии третьей линии должен осуществляться с учётом конкретной клинической ситуации, распространённостью резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* в данной географической зоне, а также на основании результатов микробиологического исследования и определения восприимчивости выделенного штамма *H. pylori* к конкретному антибиотику [6].

У пациентов с персистенцией *H. pylori* инфекции каждая последующая схема не должна содержать антибиотиков, которые применялись в предшествующих схемах [11].

В связи с увеличением распространённости штаммов *H. pylori*, резистентных к антибактериальным компонен-

там традиционных схем терапии, изучают эффективность антибиотиков других классов.

В частности, с этой целью были изучены антибиотик класса фторхинолонов левофлоксацин и рифабутин — антибиотик, использующийся для лечения туберкулеза. Вначале они были изучены в составе терапии первой линии на основе ингибитора протонного насоса, а затем — в составе терапии риска с хорошими показателями эрадикации [6]. Во многих исследованиях включение левофлоксацина в схемы лечения приводило к высоким показателям эрадикации [6, 11]. Предварительные данные, полученные из Канады, Италии, Бельгии и Японии, выявляют резистентность штаммов *H. pylori* к левофлоксацину на уровне около 16,8% [11]. В некоторых зонах показатель резистентности штаммов *H. pylori* к левофлоксацину превышает 20% и может повлиять на показатели эффективности лечения [6]. Компонентами схемы резервной триплетерапии на основе левофлоксацина, которая назначается на 10 дней, являются: ингибитор протонного насоса в стандартной дозировке в режиме 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и левофлоксацин 500 мг 4 раза в день. При этом эффективность эрадикации составляет 87%. Представляется резонным рассматривать схему тройной терапии на основе левофлоксацина в случаях, когда схемы на основе препаратов висмута или кларитромицина не могут быть применимы [11].

Новейшие резервные режимы с использованием ингибитора протонного насоса, рифабутин и кларитромицин на предварительных стадиях исследований имеют показатель эрадикации 84% [8]. Резистентность штаммов *H. pylori* к рифабутину встречается крайне редко. И тем не менее, использование рифабутин должно ограничиваться единичными случаями в связи с тем, что его использование может привести к увеличению резистентности *Mycobacteria* [6]. В недавно проведенном исследовании из Австралии 137 пациентов с неэффективностью терапии омепразолом, амоксициллином и кларитромицином, в течение 12-дневного курса получали ежедневно рифабутин в дозе 150 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут и амоксициллин в суточной дозе 1000 или 1500 мг. Обобщенный показатель эрадикации составил 91% и наличие резистентности к метронидазолу или кларитромицину не влияло на успешность лечения [11].

Фуразолидон, антибиотик, традиционно использующийся для лечения лямблиоза, холеры и бактериального энтерита, был изучен в качестве альтернативы кларитромицину, метронидазолу или амоксициллину при персистенции *H. pylori* инфекции. В доступных исследованиях был выявлен широкий разброс значений показателя эрадикации *H. pylori* инфекции — от 52% до 90% [11], что не позволяет сделать вывод о его истинной эффективности при включении в схемы резервной терапии при персистенции инфекции *H. pylori*.

Российские федеральные стандарты лечения язвенной болезни и *H. pylori* инфекции

В отличие от международных стандартов по язвенной болезни, где средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта ограничиваются лишь двумя классами антисекреторных препаратов (блокаторы H_2 -рецепторов и ингибиторы протонного насоса), в Российских федеральных стандартах, помимо них предусмотрено применение других групп лекарственных средств, в основном направленных на купирование абдоминального болевого синдрома и нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта, которые часто сопутствуют язвенной болезни. Это лекарственные средства класса прокинетики, холинолитиков и спазмолитиков.

Обсуждение результатов исследования

Созданный в 2004 году стандарт по оказанию медицинской помощи пациентам с неосложнённой язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в амбулаторно-поликлинических условиях [1] был разработан без учёта возраста пациентов (взрослые, дети) и анатомической локализации заболевания (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки). Необходимость выделения групп пациентов с язвенной болезнью по возрасту диктуется следующими обстоятельствами: в отличие от взрослых пациентов, рентгеновское обследование большого детского возраста должно проводиться по более строгим показаниям и в исключительной ситуации, что связано со значительной лучевой нагрузкой при рентгеновском контрастном исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки и не безвредно для организма ребёнка. Кроме того, выделение групп пациентов с язвенной болезнью по возрасту необходима в связи с различными дозами противоязвенных препаратов и антибактериальных средств, используемых для лечения взрослых больных и детей с данным заболеванием. Выделение групп пациентов с язвенной болезнью по возрасту и анатомической локализации заболевания (желудок или двенадцатиперстная кишка) необходима с целью планирования рентгеноскопии и контрастной рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки лишь у взрослых пациентов при подозрении на осложнения заболевания.

Кроме того, выделение групп пациентов с язвенной болезнью по возрасту и анатомической локализации заболевания (желудок или двенадцатиперстная кишка) необходима для планирования взрослым пациентам с язвенной болезнью желудка повторной эзофагогастродуоденоскопии с биопсией с целью исключения малигнизации и осуществления контроля эрадикации инфекции *H. pylori* через 8–12 недель после завершения терапии. В федеральном стандарте по лечению взрослых пациентов и детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях [1] указанные дозы лекарственных препаратов применимы только к взрослым пациентам.

В Федеральном стандарте 2007 г. [2] по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в стационарных условиях (специализированная помощь) объём процедур для визуальной диагностики язвенной болезни достаточный.

Федеральным стандартом 2007 г. [3] по оказанию медицинской помощи взрослым пациентам с язвенной болезнью желудка в фазе обострения в стационарных условиях (специализированная помощь) не планируется повторная эзофагогастродуоденоскопия с биопсией с целью исключения малигнизации и осуществления контроля эрадикации инфекции *H. pylori* через 8–12 недель после завершения терапии. Кроме того, не планируется проведение рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки с двойным контрастированием для лучшей визуализации язвенных дефектов и возможных осложнений.

Во всех рассмотренных выше стандартах медицинской помощи при язвенной болезни [1–3] при часто рецидивирующих и рефрактерных к терапии язвах желудка и двенадцатиперстной кишки не планируется изучение уровня гастрин крови с целью исключения гастриномы, эндокринной опухоли поджелудочной железы (с-м Золлингера-Эллисона) и паратгормона крови при гиперкальциемии с целью исключения гиперпаратиреоза, при котором поражаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

В целом, в изученных стандартах России при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1–3] объём

ём процедур для визуальной диагностики язвенной болезни достаточный и содержит золотой стандарт диагностики – эзофагогастродуоденоскопию с биопсией.

Российскими федеральными стандартами [1–3] в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационаре для диагностики инфекции *H. pylori* и оценки эффективности антигеликобактерной терапии у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки предусмотрены инвазивные эндоскопические методы – исследование материала из желудка на наличие геликобактериоза (скорее всего, имеется в виду быстрый уреазный тест) и морфологическое исследование препарата тканей желудка и двенадцатиперстной кишки; неинвазивная методика определения антител к *H. pylori* запланирована только при осложнённой дуоденальной язве в условиях стационара (пригодна только при инициальной диагностике). В целом, в изученных стандартах России при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1–3] набор тестов для инициальной диагностики инфекции *H. pylori* достаточный и содержит золотой стандарт диагностики – морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Имеется недостаточное количество тестов для оценки эффективности антигеликобактерной терапии.

Средства для лечения инфекции *H. pylori* в международных [4–12] и Российских федеральных стандартах [1–3] по язвенной болезни представлены одними и теми же классами препаратов. Это антисекреторные средства (ингибиторы протонного насоса и блокаторы H_2 -рецепторов), а также антибактериальные препараты (амоксциллин, кларитромицин, тетрациклин, препараты висмута и метронидазол). Отсутствуют принципиальные отличия схем антигеликобактерной терапии (основная триплет-терапия с участием ингибитора протонного насоса, амоксицилина или метронидазола, кларитромицина и резервная квадротерапия с участием препаратов висмута, ингибиторов протонного насоса, тетрациклина и метронидазола), дневным и курсовым дозам препаратов, применяемых у взрослых пациентов. Отличия в основном касаются продолжительности курсов антигеликобактерной терапии. В России, как и в Европе принята семидневная продолжительность курса основного курса триплет-терапии, а в США – четырнадцатидневная. Кроме того, в Российских федеральных стандартах по лечению инфекции *H. pylori* не предусмотрено использование антибиотиков резерва, которые могут использоваться при неэффективности нескольких курсов антигеликобактерной антибактериальной терапии (например, тинидазол, фуразолидон, левофлоксацин, рифабутин и т.д.)

Выводы

1. Необходимо создание обновлённого стандарта диагностики и лечения взрослых пациентов с язвенной болезнью желудка в фазе обострения в амбулаторно-поликлинических условиях.
2. Необходимо создание обновлённого стандарта диагностики и лечения взрослых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в амбулаторно-поликлинических условиях.
3. При создании обновлённых стандартов диагностики и лечения взрослых пациентов с язвенной болезнью необходимо уточнить возможность использования инвазивных и неинвазивных методов диагностики инфекции *H. pylori* – быстрого уреазного теста для инициальной диагностики и оценке эффективности антигеликобактерной терапии, бактериологического исследования при неэффективности нескольких курсов антибактериальной

терапии, а также лабораторного определения антигена *H. pylori* в кале с моноклональными антителами.

4. При разработке стандартов диагностики язвенной болезни желудка необходимо планировать использование рентгеновского исследования желудка и двенадцатиперстной кишки с двойным контрастированием, а также повторные эзофагогастродуоденоскопии через 8–12 недель после окончания лечения для исключения малигнизации.

5. При разработке стандартов лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо планировать использование резервных антибактериальных препаратов при неэффективности нескольких курсов антигеликобактерной антибактериальной терапии (например, тинидазол, фуразолидон, левофлоксацин, рифабутин и т.д.).

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 241 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным язвой желудка и двенадцатиперстной кишки».
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 сентября 2007 г. № 611 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с язвой двенадцатиперстной кишки (при оказании специализированной помощи)».
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 сентября 2007 г. № 612 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с язвой желудка (при оказании специализированной помощи)».
4. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – P. 8–13.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 167–180.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
7. Hunt R., Fallone C., Van Zanten V., et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the management of *Helicobacter pylori* – An evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H. pylori* infection // *Can J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – № 9. – P. 547–554.
8. Management of *Helicobacter pylori* infection. MOH Clinical practice guidelines 9/2004 // Ministry of Health, Gastroenterological Society of Singapore. – 2004. P. 1–23.
9. Koss M., Goldstein J. Peptic ulcer disease. Clinical Guidance from American College of Physicians. – 2004-01-30. – P. 1–32.
10. Fendrick M., Forsch R., Van Harrison R. Peptic Ulcer Disease. Guidelines for clinical care. – University of Michigan Health System, May 2005. – P. 1–7.
11. Chey W.D., Wong B.C.Y., and the Practice Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1808–1825.
12. Saad R.J., Chey W.D. Persistent *Helicobacter pylori* infection after a course of antimicrobial therapy – what’s next? // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1086–1090.