

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ *HELICOBACTER PYLORI* ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

О. І. Сміян, О. П. Мощич*, Т. П. Бинда,; К.О. Сміян,

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми,

**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.І.Шупіка*

*У статті викладені загальні відомості та особливості сучасної діагностики *H. pylori*, порівняння інвазивних та неінвазивних методів дослідження при хелікобактерній інфекції. Викладені практичні рекомендації щодо діагностики *H. pylori* у гастроентерологічних хворих.*

*Гастропатологія за поширеністю займає друге місце після захворювань дихальних шляхів у дітей. Хелікобактерна інфекція є однією з найпоширеніших у світі, 50 людей планети – бактеріоносії. На сьогоднішній день питання діагностики *H. pylori* є актуальним. На цей час не існує універсального методу діагностики, тому необхідно дотримуватися таких правил: використання двох і більше методів діагностики, поєднання інвазивних та неінвазивних методів, для скринінгу в популяції проводити серологічний метод діагностики, контроль, іррадикації *H. pylori* здійснювати переважно неінвазивними методами, використання ПЦР як найбільш точного методу діагностики *H. pylori*, а також для визначення молекулярно – генетичних особливостей мікроорганізму, оцінки його вірулентності, формування уявлення про подальший перебіг і прогноз захворювання.*

Ключові слова: *гастропатологія, Helicobacter pylori, діти.*

*Гастропатологія по распространенности занимает второе место после заболеваний дыхательных путей у детей. Хеликобактерная инфекция. - одна из самых распространенных в мире, 50 людей планеты являются бактерионосителями. На сегодняшний день вопрос диагностики *H. pylori* остается актуальным. В настоящее время нет универсального метода диагностики, поэтому необходимо придерживаться следующих правил: использование двух и более методов, сочетание инвазивных и неинвазивных методов, для скрининга в популяции проводить серологический метод диагностики, контроль иррадикации осуществлять преимущественно неинвазивными методами, использование ПЦР как наиболее точного метода диагностики *H. pylori*, а также для определения молекулярно – генетических особенностей микроорганизма, оценки его вирулентности, формирования представления о дальнейшем течении и прогнозе заболевания.*

Ключевые слова: *гастропатологія, Helicobacter pylori, діти.*

ВСТУП

Інфекція, що викликана *H. pylori* є однією з найбільш розповсюджених. Від 30-50 населення земної кулі є носіями *H. pylori* [1, 7]. Це стало вагомою причиною детального вивчення даних мікроорганізмів та визначення їх ролі у морфологічних змінах слизової оболонки гастродуоденальної зони. Відомо, що не у всіх носіїв діагностують гастродуоденіт чи виразкову хворобу, а саме, за літературними даними, у хворих на гастродуоденіт *H. pylori* виявляється у 60-80 випадків, а на виразкову хворобу - у 98-100 [3, 10]. Частіше хвороба виникає у людей молодого працездатного віку. Незважаючи на те, що з моменту відкриття *H. pylori* пройшло трохи більше ніж 30 років і було розроблена велика кількість методів діагностики, на сьогоднішній

день жоден із методів діагностики не є універсальним [3, 5, 8]. Розроблення алгоритмів ранньої та точної діагностики хелікобактеріозу дозволить покращити якість лікування і диспансерного нагляду даної категорії пацієнтів. Крім того, все більше уваги приділяється проблемі реінфекції, у зв'язку з цим необхідно уточнити терміни проведення контрольних тестів на *H. pylori* для диференціювання реінфекціювання та неуспішної ерадикаційної терапії.

Мета роботи – вивчення літературних джерел щодо порівняльного аналізу методів *H. pylori*, удосконалення своєчасної діагностики та контролю проведення ефективності антихелікобактерної терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

H. pylori являє собою грамнегативну спіралеподібну бактерію з джгутиками, може утворювати кокові форми (відкрита вченими В. Marshall та I. Warren у 1983 році). *H. pylori* відносять до умовно-патогенних мікроорганізмів [2, 11, 15]. На цей час описано 24 види *H. pylori*. Старіючи, бактеріальні клітини втрачають типову спіралеподібну форму і переходять у кокову (тип 1). Дегенеративні зміни в кокову форму можуть відбуватися й за несприятливих умов навколишнього середовища (зміна температури чи рН) або неправильного застосування антибіотиків (тип 2). Кокові форми 2-го типу втрачають ферментативну активність та репродуктивну здатність, у них редукується обмін речовин, що створює сприятливі умови для їх зберігання у кишківнику та зовнішньому середовищі, звідки вони можуть передаватися людині фекально – оральним шляхом. Потрапивши в шлунок, *H. pylori* знову трансформуються в спіралеподібну, активну форму, що колонізує слизову оболонку шлунка [4, 9, 19]. Кокові форми *H. pylori* мають велике діагностичне значення для *H. pylori*-інфекції. Їх наявність може призвести до помилок в діагностиці, оскільки ці форми не культивуються, не мають характерних ознак при світловій мікроскопії, не продукують уреазу або продукують її в малих кількостях, здатні експресувати інші антигени. Геном *H. pylori* містить 1600 генів. Ряд генів, продукти яких - білки *CagA*, *VacA*, *IceA*, *BabA*, вважаються факторами патогенності. *H. pylori* продукує високоактивний фермент уреазу, каталазу, муциназу, оксидазу та ін. [12]. Треба брати до уваги й те що здатність *H. pylori* колонізувати слизову оболонку шлунка і спричиняти гастрит чи виразкову хворобу залежить не тільки від стану імунної системи, але й від індивідуальних особливостей конкретного штаму. На цей час можна вважати, що джерелом інфекції є хвора людина або бактеріоносій. Це доводить висока інфікованість у замкнутих колективах. Описана наявність бактерій у слині, зубному нальоті та випорожненнях [16]. В інфікуванні *H. pylori* основну роль відіграють умови проживання, недотримання правил особистої гігієни. Нр – інфекція передається орально-оральним або фекально-оральним шляхом. Найбільш ймовірні фактори передачі – вода та їжа.

Усі методи діагностики *H. pylori* – інфекції можна поділити на: інвазивні (потребують проведення фіброгастроуденоскопії) та неінвазивні (не потребують проведення фіброгастроуденоскопії), а також на: прямі (визначення саме *H. pylori*) та непрямі (визначення продуктів життєдіяльності *H. pylori*). До інвазивних методів відносять: бактеріологічний, гістологічний, швидкий уреазний тест, молекулярно – біологічний (ПЦР у біоптаті), фазово – контрастну мікроскопію. Неінвазивний метод діагностики *H. pylori* передбачає: молекулярно – біологічний (ПЦР у калі, слині), уреазний дихальний тест, ІФА в калі, серологічний метод. Прямі методи: бактеріологічний, гістологічний, ПЦР (біоптату та в калі). До непрямих методів відносять: швидкий уреазний тест, уреазний дихальний тест, серологічний [14, 18]. Оскільки на

сьогоднішній день немає універсального методу діагностики *H. pylori*, то кожний метод відповідно має свої переваги та недоліки. Методи діагностики розрізняють за чутливістю і специфічністю. Під час проведення багатьох порівняльних досліджень було виявлено, що результати різних методів не завжди були ідентичні. Існує думка, щоб уникнути отримання хибно позитивних чи хибно негативних результатів, для більш точнішої діагностики *H. pylori* потрібно використовувати, як мінімум, два методи і результат вважати позитивним чи негативним при збіганні обох методів дослідження. Деякі автори, навіть, рекомендують використання трьох методів, щоб говорити про відсутність інфекції [13, 17]. До найбільш достовірних методів діагностики *H. pylori* традиційно відносять гістологічний та молекулярно – генетичний. Інвазивні методи, як правило, використовуються при проходженні пацієнтом комплексу первинної діагностики, тому що в даному випадку призначення фіброгастродуоденоскопії є обов'язковим. Потенційні показники для використання неінвазивних методів дещо ширші [6, 17]. До них відносять скринінгове дослідження дорослих, обстеження дітей зі скаргами на періодичний абдомінальний біль, оцінку успішності ерадикації, наукові показники (оцінка поширеності інфекції, вивчення асоціації між наявністю *H. pylori* та порушення з боку травної системи).

Бактеріологічний метод має 100% специфічність, з його допомогою визначають антибіотикорезистентність у *H. pylori* і проводять за нею динамічне спостереження. Перевага бактеріологічного методу у тому, що він дає можливість виділити чисту культуру, вивчити морфологічні, біохімічні і біологічні властивості *H. pylori* [3, 7]. В епідеміологічній практиці виділення чистої культури *H. pylori* необхідне для внутрішньовидового типування штамів, що може бути використано при моніторингу для диференціації між реінфекцією новим штамом та рецидуванням, яке може бути обумовлене тим самим штамом. Але у цього методу існують і недоліки, такі, як: відстрочене отримання результатів на 7-10 днів, труднощі під час транспортування матеріалу для збереження мікроорганізму у життєздатному стані, особливі вимоги до умов культивування (певні живильні середовища, обмеження доступу кисню), все це пов'язано з великими матеріальними витратами. Крім того, зниження ефективності виділення *H. pylori* у випадку може бути низького обсіменіння за відсутності загострення інфекції та візуальних ознак запалення [8]. Недоліком цього методу вважають його неспроможність виявляти саме кокові форми збудника, тоді як на цей час у достатньо високому відсотку випадків у *H. pylori* – позитивних пацієнтів в слизовій оболонці шлунка переважають саме кокові форми збудника. До недоліків бактеріологічного методу відносять його інвазивність. Для його виконання необхідно провести езофагогастродуоденоскопію з взяттям біопсійного матеріалу [13]. У широкій клінічній практиці цей метод не застосовують. В основному його використовують у наукових цілях, оскільки він дозволяє вивчати фактори патогенності *H. pylori*, виготовляти препарати для серологічної діагностики, створювати банк штамів для епідеміологічних та інших досліджень, оскільки штами бактерій у замороженому стані при температурі -70 °C можуть зберігатися впродовж 5-7 років [9, 16]. Також його використовують під час визначення резистентності *H. pylori* до антибіотиків у випадку неефективності терапії першої лінії під час планування подальшого лікування. Без бактеріологічного методу немає сенсу планувати клінічне випробування лікарських препаратів, враховуючи причини невдач ерадикації, оскільки основною причиною, що знижує відсоток ерадикації є антибіотикорезистентність *H. pylori*.

Гістологічний метод вважають «золотим стандартом» діагностики інфекції. Його специфічність оцінюють як 97%, а чутливість – 80-90% [3].

Цей метод дозволяє виявити збудника *H. pylori*, визначити ступінь обсіменіння, положення бактеріальних тіл у слизі, що покриває слизову оболонку шлунка, форму збудника (вегетативну чи кокову), спостерігати взаємовідношення *H. pylori* з апікальною мембраною епітеліоцитів. Він дозволяє визначити шляхи взаємодії мікроорганізму з тканинами макроорганізму і наявність морфологічних змін слизової оболонки шлунка, зв'язаних з інвазією *H. pylori* (ознаки запалення, атрофії, метаплазії, дисплазії). В основу методу покладено мікроскопічне морфологічне і морфометричне дослідження парафінових зрізів, забарвлених гематоксилін – еозином, за Романовським-Гімзою, генціан – віолетом та ін. [8]. Важливим етапом цього методу є взяття біопсійного матеріалу. Воно проводиться з місць із максимально вираженою гіперемією і набряком. Взяття матеріалу з дна виразки і ерозії, а також з їх країв вважається помилкою, тому що в них немає епітеліальних клітин, які мають властивості, що необхідні для адгезії та колонізації бактерій. Біоптати потрібно брати з різних частин шлунка. До переваг гістологічного методу відносять зручність зберігання і транспортування зразків, можливість проведення ретроспективного аналізу, проведення оцінки взаємозв'язку між ступенем обсіменіння *H. pylori* і станом слизової оболонки шлунка [15, 19]. Але мають місце і недоліки цього методу, до них відносять довготривале виготовлення парафінових зрізів, деяку суб'єктивність у визначенні ступеня зміни слизової оболонки шлунка (СОШ), неможливість диференціювання видів *H. pylori* та їх генотипу, можливість отримання хибно позитивних результатів у зв'язку з неправильним забором гастробіопсійного матеріалу (біопсія тільки з астрального відділу шлунка, мізерні біоптати, які не містять епітелію та слизу, а також наявність ділянок кишкової метаплазії), помилки у фарбуванні.

Наступним інвазивним методом є швидкий уреазний тест, в його основу покладено визначення рівня шлункової уреазної активності: уреазу каталізує швидкий гідроліз сечовини, яка знаходиться у вмісті шлунка. У результаті реакції утворюються аміак та вуглекислий газ, рН середовища зміщується в лужний бік і цю зміну можна зафіксувати за допомогою індикатора. Швидкість зміни індикатора залежить від уреазної активності, яка, у свою чергу, залежить від кількості бактерій [10, 12]. У деяких випадках уреазний тест стає позитивним через декілька хвилин. При невеликій кількості бактерій зміна забарвлення при уреазному тесті може виникнути через декілька годин, а інколи можливий хибно негативний результат.

До недоліків тесту відносять його інвазивність, отримання хибно негативних (при малій кількості мікробних тіл) або хибно позитивних (контамінування матеріалу іншими уреазпродуцентами) результатів, а також неможливість оцінити СОШ [4]. Цей тест не підходить для виявлення інших можливих вогнищ локалізації *H. pylori* в шлунково-кишковому тракті, - ротовій порожнині і товстій кишці через нейтральне середовище та наявність там великої кількості інших уреазпродуцентів. Нemoжливiсть використання уреазного тесту для виявлення в зовнішньому середовищі не тільки через його недостатню чутливість, але й тому, що *H. pylori* в зовнішньому середовищі може набирати кокової форми, яка не проявляє ферментативної активності. Незважаючи на недоліки швидкого уреазного тесту, він цілком задовольняє вимоги діагностики, тому що жоден мікроорганізм не заселяє СОШ у такій великій кількості і не має настільки потужної уреазної активності. Перевагами уреазних тестів є їх простота та можливість отримання швидкої відповіді.

Молекулярно – біологічний метод є високочутливим і специфічним, за діагностичною цінністю має переваги перед іншими методами

діагностики. Цей метод дозволяє оцінити генотипічні і фенотипічні характеристики збудника. ПЦР – діагностика має ряд переваг: високу специфічність, яка обумовлена підбором праймерів, що комплементарні унікальній нуклеотидній послідовності тестованих мікроорганізмів, адекватна чутливість дозволяє діагностувати не тільки гострі, але й латентні інфекції в клінічно значущому титрі (виявлення навіть одиничних вірусів або бактерій), можливість визначити як вегетативні, так і кокові форми *H. pylori*, подібний хімічний склад нуклеїнових кислот дозволяє розробляти універсальні процедури для виявлення різних інфекційних агентів, ідентифікації збудника протягом 4,5-5 годин [1, 17]. Важливою відмінною особливістю ПЦР – діагностики є відносно низька вартість обладнання та тест – систем для проведення аналізу, які вважаються універсальністю методу.

За допомогою фазово – контрастної мікроскопії *H. pylori* можуть бути виявлені до мікробіологічного дослідження. Цей метод достатньо зручний для виявлення *H. pylori* за умови достатньо високого ступеня обсіменіння. До його переваг відносять: дослідження проводиться в звичайних лабораторних умовах, немає необхідності фіксації матеріалу та додаткових фарбувань тканини, результат може бути отриманий через 1-2 хвилини.

Крім того, в клініці використовується молекулярно – біологічний (ПЦР у калі) метод діагностики *H. pylori*, чутливість якого становить 91,1 [8]. До переваг цього методу відносять: неінвазивність, простоту та швидкість виконання (на постановку 30 досліджень необхідно 4,5-5 годин) і відносно низьку вартість дослідження. Його використовують не тільки для первинної діагностики, але й для епідеміологічних досліджень. Діагностика за допомогою ПЦР – тесту на 4-му тижні після успішно проведеної протихелікобактерної терапії показала низьку специфічність тесту, що становила 75,7. Під час проведення контролю лікування на 6-му тижні була відмічена тенденція до зниження кількості хибно позитивних результатів, і специфічність становила – 93,9. На 8-му тижні специфічність тесту становила 100.

В основу уреазного дихального тесту покладений біохімічний метод визначення інфікування *H. pylori* слизової оболонки шлунка за уреазною активністю мікроорганізму, а саме здатність уреаз розкласти сечовину до NH_4^+ та HCO_3^- з подальшим утворенням із HCO_3^- CO_2 , який потрапляє в кровотік, потім виділяється через легені і може бути визначений у видихуваному повітрі [12]. Чутливість і специфічність досягає 90. При його використанні хибно позитивні результати трапляються рідко (4-10), хибно негативні результати можливі у пацієнтів, які приймали перед дослідженням антисекреторні і вісмутовмісні препарати, що інгібують уреазу бактерій. Уреазний дихальний тест швидкий, зручний, але обмежений у поширенні через необхідність використання дорогоцінного обладнання та ізотопних препаратів.

ІФА виділення антигену *H. pylori* в калі є високочутливим і специфічним методом. Дослідження підтвердили його високу ефективність у визначенні ерадикації порівняно з інвазивними методами та дихальним тестом. Також були отримані дані, які свідчать про те, що за допомогою цього методу можна моніторувати лікування, тобто прогнозувати ефективність антихелікобактерної терапії. Обмеженням широкого використання в клінічній практиці залишається висока вартість порівняно з іншими методами [19].

Серологічний метод діагностики ґрунтується на визначенні антитіл IgG до *H. pylori* та IgG до цитотоксину CagA *H. pylori* в крові. Цей метод показаний для скринінгу в популяції для первинної діагностики інфекції *H. pylori*, але малоінформативний у дітей у зв'язку зі слабкою імунною відповіддю [3, 6]. Недоліком його є те, що за допомогою цього

методу неможливо розрізнити минулу або теперішню інфекцію, отже, він не рекомендований для оцінки ефективності ерадикації *H. pylori*. Згідно з численними літературними даними, оцінку ефективності ерадикації потрібно проводити не раніше ніж через 1,5-2 місяці після закінчення терапії та віддавати перевагу неінвазивним методам дослідження, якщо немає необхідності в проведенні контрольної фіброгастродуоденоскопії, що особливо актуально в дитячому віці.

ВИСНОВКИ

Як видно з вищезгаданих даних, усі методи діагностики *H. pylori* мають свої переваги та недоліки, отже, для отримання чіткого уявлення про наявність *H. pylori* в організмі людини необхідно дотримуватися таких правил діагностики:

1. Використання для скринінгу в популяції серологічного методу діагностики *H. pylori*.
2. Використання двох и більше методів діагностики *H. pylori*.
3. Використання поєднання методів інвазивний + неінвазивний.
4. Використання методу ПЦР як найбільш точного для діагностики *H. pylori*, а також для виявлення молекулярно – генетичних особливостей мікроорганізму для оцінки його вірулентності, формування уявлення про подальший перебіг і прогноз захворювання.
5. Використання для контролю іррадикації *H. pylori* переважно неінвазивних методів не раніше ніж через 1,5-2 місяці після закінчення терапії.

Перспективним буде подальше вивчення методів діагностики *H. pylori* та удосконалення алгоритму діагностичного пошуку контролю ефективності антихелікобактерної терапії.

SUMMARY

MODERN LOOK AT HELICOBACTER PYLORI DIAGNOSTICS AND COMPARATIVE ANALYSIS OF SURVEY

A.I. Smiyan, A.P. Moshych, T.P. Bynda, K.A. Smiyan
Medical Institute of Sumy State University, Sumy

Hastropatolohiya is a common disease in children's age and it ranks the second place after injury of respiratory system. Helicobacter infection is the most prevalent in the world because 50 people are bacillicarriers. Today the question of diagnostics H.pylori remains relevant. According to this fact at present there is no universal method of diagnostics. Therefore, it is necessary to follow some rules: use two or more methods, combine invasive and noninvasive methods, use serological method of diagnostics for screening in population, use mainly noninvasive methods for irradiation control and take use of PCR as the most correct method for H. pylori diagnostics and for detection molecular and genetic features of the microorganism, to assess its virulence and make an idea about the further course of the disease and prognosis.

Key words: *Helicobacter pylori, gastropathy, children.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов А.А. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Том 6, № 5. – С. 5-14.
2. Значение серологического выявления пилорического геликобактериоза у детей с язвенной болезнью / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, В.С. Еремеев и др. // Materia Medica. – 2000. – № 2(26). – С. 88-91.
3. Вавилов А.М. Распространенность Helicobacter pylori-инфекции у подростков и возможности повышения эффективности ее лечения / А.М. Вавилов, В.П. Вавилова, Н.А. Ильина, И.А.Нечаева // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Том 6, № 5. – С. 53-56.
4. Диагностика *H. pylori* молекулярным методом и с помощью количественного ИФА анализа концентрации антигена *H. pylori* в кале: результаты сравнительного исследования / В.М. Говорун, А.Е. Гуцин, Л.В. Кудрявцева, О.М. Дурова, И.О. Иваников, В.А. Исаков // Сборник тезисов докладов 3-й Всероссийской научно-

- практической конференции "Генодиагностика в современной медицине". – Москва, 2000. – С. 295-296.
5. Домарадский И.В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori* / Домарадский И.В. // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2001. – № 2. – С. 45-47.
 6. Ивашкин В.Т. Болезни пищевода и желудка / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. – М.: Медпресс – информ, 2002. – 144 с.
 7. Ильчишина Т.А. Особенности лабораторной диагностики *Helicobacter pylori* и клинического течения хронического гастрита и язвенной болезни при бациллярно-кокковом дисморфизме бактерии: дис... канд. мед. наук: 14.00.46, 14.00.47. – СПб., 2008. – 136 с.
 8. Исаков В.А. Серологические методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: рекомендации и перспективы применения / В.А. Исаков, Г.В. Тудиков // Клин. лаб. диагност. – 2000. – №1. – С. 38-41.
 9. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В.А. Исаков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – №6. – С.82-86.
 10. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – 412 с.
 11. Кишкун А.А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции *Helicobacter pylori* / А. А. Кишкун // Лаб. медицина. – 2000. – № 3. – С. 37-44.
 12. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии / Л.В. Кудрявцева, П.Л. Щербаков, И.О.Иваников, В.М. Говорун. – Москва, 2004. – С. 24-56.
 13. Морозов И.А. Цитологическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* в желудке / И.А. Морозов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2000. – № 2. – С.7-10.
 14. Сарсенбаева А. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: учебное пособие / А. С. Сарсенбаева, Г. Л. Игнатова, С. В. Воротникова. - Челябинск, 2005. – 50 с.
 15. Возрастные особенности воспалительной реакции и местного иммунитета у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией / Сичинава И.В., Горелов А.В., Новикова А.В., Ратникова М.А. // Вопросы практической педиатрии. – 2009. - Том 4, № 5. – С.14-17.
 16. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н.И. Урсова. – М., 2009. – 78 с.
 17. Фадеенко Г.Д. *Helicobacter pylori* и внегастральные проявления / Г.Д. Фадеенко // Украинський терапевтичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 95-99.
 18. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori* — инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 63-67.
 19. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей / П.Л. Щербаков, А.С. Потапов, Е.С. Дублина и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Том 6, № 5. – С. 100-104.

Надійшла до редакції 28 квітня 2011 р.