

**КОНСЕНСУС МААСТРИХТ IV (ФЛОРЕНЦІЯ),  
НАСТАНОВИ *ESPGHAN* ТА *NASPGHAN*, ЯКІ ҐРУНТУЮТЬСЯ НА ДОКАЗАХ,  
ЩОДО ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* В ДІТЕЙ,  
ПОСТАНОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ *PTG-E*,  
ЩО СТОСУЮТЬСЯ ТАКТИКИ ЩОДО *H. PYLORI* —  
ЧИ ПОТРІБНІ НАЦІОНАЛЬНІ НАСТАНОВИ І ЯКИМИ ЇМ БУТИ?**

Тумак І.М., Нікішаєв В.І.\* , Болотських М.О.\* , Козлов С.М.\*\*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна  
Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги\*, Україна  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця\*\*, Україна

Received: September 10, 2012

Accepted: December 4, 2012

**Адреса для кореспонденції:**

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги  
вул. Братиславська, 3  
Київ, 02660, Україна  
тел. +38-044-518-27-16  
e-mail: nikishaev@endoscopy.com.ua

**Вступ**

Кілька недавніх публікацій з аналізом застосовності положень Маастрихт 2010–IV для України [8,12] — це тільки верхівка того айсберга інформації, який повинен переконати не лише українську медичну спільноту, а й органи управління національною системою охорони здоров'я: *H. pylori* для України не мода, не об'єкт «кабінетних» дисертацій виключно для здобуття атестату, не предмет заробітку у приватних гастроентерологічних кабінетах, а та проблема, без системного вирішення якої неможливо кардинально вирішити проблему рака шлунка та проблему шлунково-кишкових кровотеч, на тлі яких такі проблеми, як невиразкова диспепсія тощо просто бліднуть і видаються другорядними. Але, чи слід сліпо переносити Маастрихтські настанови на український ґрунт? Навряд, оскільки там чітко вказано, що ступінь доказовості різних положень різний, і загалом цей консенсус є відповідною точкою для розробки

національних настанов з урахуванням епідеміологічних особливостей, соціально-економічної ситуації, а також нової доказової бази, яку продовжують постачати дослідження, які тривають.

Тим паче, що консенсус Флоренція/Маастрихт 2010–IV [20] не єдина колективна праця такого типу. За ступенем колонізації населення *H. pylori*, за рівнем захворюваності на рак шлунка Україна ближча до азійських країн, до країн Третього світу, ніж Західної Європи чи Північної Америки, тому і національна стратегія в цьому питанні мала би бути ближчою до підходів, рекомендованих для цих країн та регіонів. Зокрема, треба відзначити Японські настанови 2009 р. [14], рекомендації всесвітньої організації гастроентерології (ВГО) для країн [17], що розвиваються, настанови *ESPGHAN* (Європейське товариство педіатричної гастроентерозогії, гепатології і харчування) та *NASPGHAN* (Північноамериканське товариство педіатричної гастроентерозогії, гепатології і харчування) стосовно тактики

щодо *H. pylori* в педіатричній практиці (які суттєво відрізняються від дорослих!) [19] та ін [15,16,18]. Національні настанови в жодному разі не повинні бути імпровізацією і мають відповідати усім засадам доказової медицини з перевіркою усіх положень в умовах України. Безумовно, такі протоколи не повинні містити «релікти» гастроентерології радянської доби типу фізіотерапії виразкової хвороби, «вітамінотерапії», чи ознаки «дикого капіталізму» 90-х на користь «репаративів», гомеопатії та інших методів без дозової бази, що й досі трапляється у нині діючих документах [3,10].

Який же фон ми маємо нині в Україні, на якому необхідно впроваджувати положення міжнародних консенсусів і випрацьовувати свої?

**1. Широка розповсюдженість колонізації *H. pylori* серед населення.** Відомо, що за ступенем колонізації популяції цим мікробом (як дорослих, так і дітей), Україна близька до країн Третього світу [9,11]. Як наслідок не тільки висока частота наслідків колонізації, а й підвищена частота реінфікування після ерадикації, високий ризик інфікування в дитинстві і надалі, що погіршує насамперед онкопрогноз для наступного покоління. Окрім того, не можна скидати з рахунку, що антибіотикотерапія інфікованих осіб, без шлункової симптоматики і зовсім з іншого приводу, сприяє випрацюванню антибіотикорезистентності *H. pylori* в них, що матиме наслідком проблеми в разі потреби в ерадикації в майбутньому [2].

**2. Проблеми з неінвазивною та інвазивною діагностикою.** На жаль, доводиться констатувати, що золотий стандарт — дихальний тест с сечовиною 13C [6] для переважної більшості території України недоступний, а там, де він є, обладнання належить приватним закладам і за вартістю тест малодоступний для населення [17]. Мало того, на ринку України активно промотується неізотопний дихальний ХЕЛІК-тест російського виробництва (застосовується винятково у країнах СНД), валідація якого проводилась переважно у дослідженнях, що фінансувалися виробником, тому при всій привабливості досі вимагає незалежної перевірки. Серологічні тести, як відомо, придатні лише для первинної діагностики [6], стул-тест в Україні здебільшого доступний у варіанті офісного швидкого (хоча й моноклонального), що недостатньо узгоджується з рекомендаціями IV Маастрихту [8]. Окрім того, деякі настанови вказують на зниження чутливості стул-тесту, якщо він проводиться в амбулаторних умовах, і неохолоджені зразки калу якийсь час транспортуються до лабораторії [16,18]. Більшість бактеріологічних лабораторій на даний момент не готові проводити посів культури *H. pylori* з визначенням чутливості до антибіотиків, а патоморфологічна діагностика (у потрібних масштабах) переважила би лабораторії патологоанатомічних відділень.

Слід вказати, що виконання усіх цих досліджень коштом пацієнтів в умовах недостатньої матеріальної забезпеченості населення різко погіршує комплаєнс.

Тому, виходячи з надзвичайно високого рівня колонізації *H. pylori* в Україні, відносно невисокої (порівняно з тестами) вартості схем ерадикації, базованих на генеричних засобах, як компромісний варіант варто пропонувати у хворих з пептичними виразками і ерозивними ураженнями, в родичів хворих на рак шлунка, в батьків дітей з пептичними виразками [11] тощо (такий перелік потребує уточнення) ерадикаційну терапію першої лінії без тестування. Тим паче, що в умовах безрецептурного продажу інгібіторів протонної помпи (ІПП) хворі часто самовільно вже приймають їх на час встановлення діагнозу, що ускладнює верифікацію колонізації *H. pylori* (за винятком серологічних тестів в осіб без ерадикації в минулому). Така тактика вже виправдала себе у хворих з виразковими кровотечами [20].

На нашу думку, швидкий уреазний тест в умовах України доцільний і як засіб контролю у хворих з пептичними виразками (зрозуміло, що ендоскопія в такому разі не виконуватиметься відразу по закінченню терпії для контролю загоєння дефекту слизової, а у відповідні регламентні терміни).

**3. Проблеми з антибіотикорезистентністю.** Гадаємо, не варто дивитися з надмірним оптимізмом на ситуацію з резистентністю *H. pylori* в Україні до кларитроміцину [8,12]. Наразі більшість наявних публікацій, вказує, що Україна ще не переступила критичний 15-20% поріг [2], хоча є й тривожні повідомлення [1,13], особливо в сусідніх країнах — Росії і Польщі [4,5,16,18]. Безсумнівно, що дані відрізняються в різних регіонах, а особливо у вікових групах: через поширену практику призначення кларитроміцину при респіраторних інфекціях педіатрами, як і в інших країнах частота резистентності в дітей і молоді вища, ніж у старшій віковій групі: у Польщі вона становить 28% проти 15% і ця тенденція триває [16,18]. Найгірше, що така резистентність є незворотня і не залежить від дози. Крім того неадекватне лікування на первинній ланці, а саме, необгрунтована в Україні емпірична (а не за даними посіву) потрійна терапія «по старинці» ІПП+кларитроміцин+метронідазол призводить не довилікування, а до вторинної резистентності до обох препаратів [2,16]. Не можна вважати з'ясованою і ситуацію з орнідазолом [7], як перспективнішою альтернативою метронідазолу: з одного боку істинна резистентність до нітрімідазолів за своєю суттю завжди перехресна, з другого боку, на практиці здебільшого резистентність *H. pylori* до метронідазолу має дозозалежний характер, і переборюється збільшенням дози, в такій ситуації фармакокінетичні і фармакодинамічні особливості орнідазолу справді забезпечують йому перевагу. На жаль,

відзначають, що, крім всього, оцінка резистентності *H. pylori* до метронідазолу *in vitro* має лише відносну точність [20]. У педіатричній практиці ще одною важливою проблемою є багато вищий віковий поріг дозволу призначення ІПП, ніж за кордоном, що «зв'язує руки» лікарям.

Узагалі, неадекватна терапія, включно подвійна — ІПП+один антибіотик досі є частою практикою на рівні первинної ланки і не контролюється в масштабі областей та країни. Окрім того, фторхінолони давно і в масових масштабах застосовуються в Україні, тому розгляд левофлоксацину як засобу другої лінії потребує визначення чутливості, оскільки перехресна резистентність, набута в минулому після терапії ципрофлоксацином є достатньо частим явищем [20]. Проблемою є також безрецептурний продаж генериків нерівнозначної біоеквівалентності та якості, які не давши адекватного лікувального ефекту, усугублюють проблему вторинної резистентності. Очевидно, актуальнішим для України є ширше застосування фуразолідону, достатньо ефективного і дешевого [17].

Тому в Україні на часі створення національної робочої групи з моніторингу *H. pylori*-асоційованих захворювань, завданням якої є підготовка національних настанов з цих питань, контроль її виконання і моніторинг ситуації для вчасних доповнень і змін настанов. У процесі підготовки настанов необхідно провести масштабні багаточентрові дослідження з питань поширеності колонізації в різних регіонах і вікових групах, первинної і вторинної антибіотикочутливості, незалежної перехресної валідації діагностичних тестів та ефективності лікувальних схем. Існуючі наразі дані — це «вогнищеві» дослідження в рамках дисертаційних робіт або замовних (фармфірмами) досліджень, які не можуть в цілому дати об'єктивну інформацію про 45-мільйонну країну. Зрозуміло, що для таких досліджень треба налагодити опорні пункти в усіх областях, стабільну лабораторну базу, вірогідно, залучити і ощадно використати кошти міжнародних грантів.

Принциповими питаннями для відповіді будуть створення достовірної системи тестування (вибір тестів, реальних для України), добір оптимальних схем ерадикації в умовах нашої популяції, проблеми можливостей прийняття стратегії «*screen-and-treat*», ерадикації в сім'ях для запобігання горизонтальної і вертикальної передачі. Окремим питанням є ерадикаційна терапія в дітей — з одного боку показання до неї в міжнародних настановах суттєво вужчі, ніж в дорослих, з другого — важливо не упустити «точки неповернення» для профілактики раку, вік і час якої досі не ідентифіковано.

Нижче ми подаємо переклад консенсусу Маастрихт IV/Флоренція, а також основні положення настанов *ESPGHAN* і *NASPGHAN* щодо інфекції *H. pylori*

в дітей та вибрані положення Настанов по діагностиці і лікуванню інфекції *H. pylori* Польського гастроентерологічного товариства, які можуть бути настановами до практичної роботи, особливо, доки їх бази і на дійсній доказовій основі масштабних досліджень в Україні буде створено національні настанови.

## Література

1. Бардах Л.Б. (2008) Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування: Автореф. дис. канд. мед. наук. (Київ). 19 с
2. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л. (2006) Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки. Сучасна гастроентерологія. 4; 30: 55–59
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит (2005) Наказ МОЗ України № 271.
4. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. (2006) Антибіотико-резистентність к *Helicobacter pylori* у дітей и выбор терапии. Вопр. совр. тер. 5; 5: 46–50
5. Кудрявцева Л.В. (2006) Биологические свойства *Helicobacter pylori*. Альманах клинической медицины. 16: 39–46
6. Няньковський С.Л., Івахненко О.С. (2007) Діагностика хелікобактеріозу: від ендоскопії та біопсії до імунохроматографічного аналізу. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 3: 8
7. Палій І.Г., Вавринчук В.В., Салабай І.О., Заїка С.В. (2010) Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки. Сучасна гастроентерологія. 4; 54: 111–119
8. Передерий В.Г., Ткач С.М. (2011) Маастрихтський консенсус IV-2010: основные положения и их актуальность для Украины. Сучасна гастроентерологія. 6; 62: 133–136
9. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Кузенко Ю.Г. (2007) Спектр гастродуоденальної патології при диспепсії и рекомендуемые подходы к ее лечению в Украине. Сучасна гастроентерологія. 1; 33: 55–59
10. Протокол лікування хронічного гастриту у дітей (2007) Додаток до наказу МОЗ №471.
11. Рубцова Є. І., Сас Н. І., Шелепеч К. П., Оберемок А. Ф. (2005) Інфекція *Helicobacter pylori* у дітей та підлітків: роль сімейного чинника у її поширенні та виникненні уражень гастродуоденальної зони. Медицина транспорту України. 1: 9–14
12. Ткач С.М. (2011) Маастрихтський консенсус-4: насколько его основные положения актуальны для Украины? Здоров'я України: 4: 42–43
13. Фадєєнко Г.Д., Просолєнко К.О. (2009) Шляхи подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Порівняння класичної потрійної та послідовної терапії з використанням «Де-Нолу» при пептичних виразках. Сучасна гастроентерологія. 5; 49: 64–69
14. Asaka M., Kato M., Takahashi et al. (2010) Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 Revised Edition. *Helicobacter*. 15: 1–20
15. Practice Parameters Committee of the ACG American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection (2007) *Am. J. Gastroenterol.* 102: 1808–1825
16. Dzieniszewski J., Jarosl M. I Grupa Robocza PTG–E Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczace postepowania w zakazeniu *Helicobacter pylori* — consensus 2008 (2008). *Gastroenterol. Pol.* 15; 5: 323–331

17. Hunt C., Xiao S.D., Megraud F. (2010) *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines <http://www.worldgastroenterology.org/helicobacter-pylori-in-developing-countries.html>
18. Iwańczak B., Iwańczak F. (2011) Aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywnienie Dziecka*. 13; 4: 224–227
19. Koletzko S., Jones N.L., Goodman K.J. et al. (2011) Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 53: 230–243
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht IV/Florence Consensus Report *Gut*. 61: 646–664

## НАСТАНОВИ *ESPGHAN* & *NASPGHAN*, ЯКІ ҐРУНТУЮТЬСЯ НА ДОКАЗАХ, ЩОДО ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* В ДІТЕЙ

### Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children

S. Koletzko, yN. L. Jones, K. J. Goodman, B. Gold, M. Rowland, S. Cadranell, S. Chong, R. B. Colletti, T. Casswall, J. Guarner, N. Kalach, A. Madrazo, F. Megraud, and G. Oderda, on Behalf of the *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2011); 53: 230–243

ESPGHAN — Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології і харчування;  
NASPGHAN — Північноамериканське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології і харчування

#### Основні положення

Щодо інфекції *H. pylori* дитяча популяція суттєво відрізняється від дорослої:

- Пептичні виразки виявляються значно рідше (на 1233 ЕГДС у дітей з симптомами диспепсії та наявністю *H. pylori* — виразки виявлено <5% у віці до 12 р. і приблизно 10% у підлітків);
- Злоякісні новоутвори виникають вкрай рідко (іноді виявляють MALT-лімфоми);
- Важко провести диференційний діагноз диспепсії та функціональних больових симптомів;
- Ідіопатична тромбоцитоперічна пурпура чітко пов'язана з *H. pylori* в дорослих, але не в дітей;
- Інфекція *H. pylori* набувається в перші роки життя, нині в Північній Америці і Західній Європі її частота серед дітей знизилася до <10% (В Україні понад 40%).

#### Рекомендація 1

Первинною метою клінічного обстеження при гастроінтестинальній симптоматиці є визначення її причини, а не тільки наявності *H. pylori*.

#### Рекомендація 2

Тестування на *H. pylori* не рекомендується у дітей з функціональним болем в животі.

- Абдомінальні скарги є неспецифічними і можуть бути пов'язані з багатьма органічними захворюваннями і синдромами функціонального болю.
- Діти не можуть точно описати скарги.
- Досі дискусійно, чи *H. pylori*–асоційований гастрит спричиняє біль за відсутності пептичних виразок.
- Метааналіз 45 досліджень засвідчив відсутність зв'язку *H. pylori* з болем в животі — його частота в різних країнах не залежала від поширеності *H. pylori*.
- Тому якщо випадок відповідає критеріям функціонального болю в животі, тест на *H. pylori* не проводять, але виконують ЕГДС у пошуку органічного захворювання.

#### Рекомендація 3

У дітей — родичів у першому коліні хворих на рак шлунка, тестування на *H. pylori* мусить проводитися.

- У плані профілактики раку шлунка ерадикація *H. pylori* ефективна лише за відсутності передракових уражень, час ефективної інтервенції ще не з'ясовано.
- Ризик особливо високий серед дітей хворих на рак шлунка (генетика+середовище+вірулентні штами *H. pylori*).
- Підтвердження інфекції *H. pylori* є показанням до ерадикації.
- У дітей з мальтомами ерадикаційна терапія необхідна за будь-якої стадії, у разі транслокації t(11;18)(q21;q21) (маркер незалежності від *H. pylori*) призначається додатково хіміотерапія.
- Скринінг на *H. pylori* в загальній популяції не рекомендується, його можна розглядати в популяціях з високою захворюваністю на рак шлунка, тоді дітей включають в такий скринінг і при позитивному результаті призначають спостереження в разі виявлення атрофії і кишкової метаплазії.

#### Рекомендація 4

У дітей з рефрактерною залізодефіцитною анемією при виключенні інших причин можна думати про тестування на *H. pylori*.

- Якщо не вдається з'ясувати причину залізодефіцитної анемії і/або залізодефіцит стійкий до орального прийому препаратів заліза, то показана ЕГДС.
- Береться біопсія для виключення таких захворювань як целиакія та наявності *H. pylori* навіть за відсутності симптоматики.
- Результати досліджень — чи сама ерадикація *HP* без препаратів заліза може забезпечити ліквідації анемії суперечливі (різні в різних регіонах).

**Рекомендація 5**

Є недостатньо доказів причинного зв'язку інфекції *H. pylori* з середнім отитом, респіраторними інфекціями верхніх дихальних шляхів, періодаонта, харчовою алергією, SIDS, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою і малим зростом.

При виборі діагностичного тесту враховують вікові особливості (можливість співпраці) і точність у відповідній віковій групі.

- Немає абсолютно точного тесту, зокрема посів має 100% специфічність і багато нижчу чутливість.
- Тому для підтвердження статусу *H. pylori* рекомендується отримати злагоджений результат 2 тестів.
- Антибіотики не повинні прийматися упродовж 4 тижнів, а кислотознижуючі засоби — 2 тижнів до тестування.

**Рекомендація 6**

Для діагнозу інфекції *H. pylori* під час ЕГДС рекомендуються біопсії з тіла і антруму шлунка (по 2 шматки) з патогістологічною оцінкою.

**Рекомендація 7**

Рекомендується, щоб початковий діагноз *H. pylori* був оснований на позитивній гістопатології + швидкому уреазному тесту або посіву.

- Гістологію біоптатів зі шлунка оцінюють за Сіднейською класифікацією (пошук атрофії і кишкової метаплазії).
- Виявлення *H. pylori* поліпшує спеціальне фарбування — за Гімза або сріблом, а також імуногістохімія.
- При візуальній оцінці (ЕГДС) підозрюють інфекцію в разі нодулярних змін слизової в антрумі і цибуліни та при наявності виразок/ерозій у шлунку і 12 пк.
- Єдиним винятком з правила 2 тестів є посів (100% специфічність).

**Рекомендація 8**

Дихальний тест з сечовиною <sup>13</sup>C є доцільним для визначення, чи ерадикація є успішною.

- Точність УВТ залежить від дози ізотопу, типу тестової їжі/напою, тривалості голодування перед їдою, часу дихального тесту, встановленого порогового рівня, обладнання.
- Рекомендується тестування натще з розведенням ізотопу в кислому напої (яблучний або апельсиновий сік, розчин лимонної кислоти).
- Після того має бути забезпечене пиття (без ізотопу) — для уникнення деградації маркера під впливом оральної флори (особливо важливо в молодших дітей!).
- В молодших дітей частіше бувають хибно-позитивні результати через менший об'єм розподілу і різну швидкість продукції CO<sub>2</sub>.

**Рекомендація 9.**

Валідовані імуноферментні тести (ELISA) для визначення антигену *H. pylori* в калі можуть бути доцільними для визначення, чи ерадикація є успішною.

- Тести бувають лабораторними (моно— і поліклональними) і імунохроматографічними (т.зв. швидкі тести).
- Матеріал може зберігатися до 5 днів при кімнатній температурі і до місяця — в замороженому стані.
- Точність тесту не залежить від віку.
- Референтними є моноклональні лабораторні тести, чутливість швидких тестів нижча.

**Рекомендація 10**

Тести, що ґрунтуються на виявленні антитіл (IgG, IgA) проти *H. pylori* в сироватці, цільній крові, сечі і слині не придатні до застосування в клінічних умовах.

- Інфекція *H. pylori* спричиняє раннє підвищення специфічних IgM і пізніше персистуюче підвищення специфічних IgA і IgG, однак чутливість і специфічність таких тестів у дітей коливаються в широких межах і значно нижчі, ніж в дорослих (навіть 20–40%).
- Специфічні IgG залишаються підвищеними упродовж багатьох місяців після ерадикації.

**Рекомендація 11**

Рекомендується вичікувати до тесту на *H. pylori* (біопсії чи неінвазивного) не менш ніж 2 тижні після закінчення терапії ІПП і 4 тижні — після прийому антибіотиків.

**Рекомендація 12**

За наявності *H. pylori*-позитивної виразкової хвороби рекомендується ерадикаційна терапія.

- Хоча є певні відмінності в етіології і клінічних проявах та частоті пептичних виразок, вважається, що в дітей ерадикаційна терапія знижає частоту рецидивів, як і в дорослих.
- Ерадикаційна терапія показана і в разі загоєних виразок, або виразок в анамнезі.

**Рекомендація 13**

Якщо *H. pylori* виявлено біопсійним методом за відсутності виразкової хвороби, питання ерадикації може розглядатися.

- Зв'язок *H. pylori*-зумовленого гастриту з клінікою сумнівний.
- Запобігання рецидиву виразок (чи вони були?) і їх першому виникненню (підтверджено в дорослих).
- В певних популяціях можна зменшити ризик раку шлунка.
- В дітей може бути користь від тривалої колонізації певними штамми *H. pylori*.
- Таким чином, питання вирішують шляхом зваження плюсів і мінусів за інформованої згоди батьків.

**Рекомендація 14**

Стратегія “тестуй і лікуй” не рекомендується щодо дітей.

- Основною метою діагностики є з'ясування причини клінічних симптомів, тому саме підтвердження *H. pylori* неінвазивними тестами в дітей не є підставою до ерадикації (сумнівний зв'язок з симптоматикою) на відміну від дорослих!

**Рекомендація 15**

Дітям — родичам у першому коліні хворих на рак шлунка терапія може бути запропонована.

**Рекомендація 16**

В різних країнах і регіонах рекомендується проводити нагляд за антибіотикорезистентністю штамів *H. pylori*, висіяних від дітей і підлітків.

- У зв'язку зі зростаючою частотою резистентності до метронідазолу і кларитроміцину необхідно постійно моніторувати резистентність до них для того, щоб початкова емпірична терапія була ефективною.

**Рекомендація 17**

Схемами першої лінії є потрійна терапія: ІПП + амоксицилін + імідазол або ІПП + амоксицилін + кларитроміцин або сіль вісмуту + амоксицилін + імідазол або секвенційна (последовна терапія).

**Рекомендація 18**

Визначення чутливості до кларитроміцину рекомендується перед призначенням схем з ним в регіонах де стійкість *H. pylori* до кларитроміцину >20%

**Рекомендація 19**

Рекомендується тривалість терапії від 7 до 14 днів, беручи до уваги беруть вартість, комплаєнс і побічні ефекти.

- Метою лікування є досягнення хоча б 90% частоти ерадикації. Такий підхід запобігає розвитку антибіотикорезистентності і поширенню стійких штамів у популяції.
- Для окремого пацієнта — це запобігання необхідності повторних ендоскопій і курсів лікування.
- Дослідження, що порівнюють різні схеми лікування в педіатричній популяції, досі обмежені.
- Останніми роками частота ерадикації падає: European pediatric treatment registry вказує загальну частоту 65,6% (при пептичних виразках 79,7%).
- Терапія з кларитроміцином рекомендується тільки при низькій популяційній резистентності або при доведеній чутливості.
- Секвенційна терапія ІПП+амоксицилін 5 днів потім потрійна терапія: ІПП+кларитроміцин+імідазол 5 днів.
- Вважається, що амоксицилін зменшує бактерійне навантаження і запобігає розвитку резистентності до кларитроміцину.

- Успіх такої схеми сягає 97,3%.
- Терапія на основі солей вісмуту.
- Прямих порівнянь з ІПП-схемами немає.
- За даними European pediatric treatment registry, схеми з вісмутом ефективніші, ніж на основі ІПП (77% проти 64%) в якості терапії 1 лінії.
- Дозування антигелікобактерної терапії в педіатрії наведені в таблиці А.

**Рекомендація 20**

Доречний неінвазивний тест слід проводити принаймні через 4–8 тижнів після закінчення терапії.

- Рекомендується оцінювати успіх ерадикації, навіть при повному усуненні симптоматики незалежно від вихідної ендоскопічної картини.
- Особливо при пептичних виразках, невдача ерадикації може потребувати додаткового лікування.
- Повторна ендоскопія не потрібна за винятком:
- Підозрюються інші причини виразкування (еозинофільна гастроентеропатія, хвороба Крона);
- Необхідна біопсія для визначення чутливості до антибіотиків.

**Рекомендація 21**

**Якщо лікування невдале, рекомендуються 3 варіанти дії:**

1. ЕГДС з взяттям маатеріалу для посіву на чутливість, у т.ч. до альтернативних антибіотиків (якщо це не робили до попереднього лікування).
2. FISH (Флюоресцентна гібридизація in situ) матеріалу з попередньої біопсії, якщо чутливість до кларитроміцину до того не визначалася.
3. Модифікація терапії шляхом додавання антибіотиків, вісмуту і/або збільшення дози і/або тривалості терапії.

**Якщо це неможливо:**

- Квадротерапія: ІПП + метронідазол + амоксицилін + вісмут;
- Потрійна терапія: ІПП + левофлоксацин (моксифлоксацин) + амоксицилін — у дітей застосовується обмежено;
- Нині відзначають збільшення стійкості *H. pylori* до фторхінолонів! — не призначати дітям, що вже отримували фторхінолони;
- Терапія 2 лінії має тривати до 14 днів.

**Таблиця А.** Дозування антигелікобактерної терапії в педіатрії

ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + метронідазол (20 мг/кг на добу)*
ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + кларитроміцин (20 мг/кг на добу)*
Солі вісмуту (субсалцилат або субцитрат 8 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + метронідазол (20 мг/кг на добу)
ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) 5 днів потім ІПП (1–2 мг/кг на добу) + амоксицилін (50 мг/кг на добу) + кларитроміцин (20 мг/кг на добу) 5 днів

\* Максимальна добова доза амоксициліну 2000 мг, метронідазолу 1000 мг, кларитроміцину 1000 мг. Прийом двічі на добу 10–14 днів.

## ПОСТАНОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ PTG-E, ЩО СТОСУЮТЬСЯ ТАКТИКИ ЩОДО *H. PYLORI* – КОНСЕНСУС 2008

Dziszewski J., Jarosl M. i Grupa Robocza PTG–E Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* – consensus 2008 *Gastroenterol. Pol.*, 2008, Vol. 15, No. 5, p. 323–331

### Ключові моменти

Щодо необстеженої диспепсії віковий поріг проведено по 45 р.: до 45 р. за відсутності тривожних симптомів тактика «тестуй і лікуй». За відсутності ефекту лікування — ендоскопія. При віку понад 45 р. і/або тривожних симптомах — ендоскопія.

### Показання до ерадикації *H. pylori* в дорослих:

- Виразка дванадцятипалої кишки або шлунка (у разі кривавлячих виразок — після зупинки кровотечі)
- Виразкова хвороба в анамнезі
- Перенесена операція з приводу пептичної виразки
- Ерозивний гастрит (гастрит з афтами)
- Передракові зміни (атрофічний гастрит, кишкова метаплазія, дисплазія)
- Резекція шлунка з приводу раннього раку
- Рак шлунка в родині (до II коліна спорідненості)
- Поліпи шлунка — аденоматозні і гіперпластичні (після видалення)
- MALT-лімфома шлунка
- Хвороба Менетріє
- Функціональна диспепсія
- Довготривале лікування НСПЗП
- За бажанням пацієнта (після консультації з лікарем)

### НСПЗП і *H. pylori*:

1. Хворі віком до 60 років без інших факторів ризику не потребують ні ерадикації *H. pylori* ні лікування ІПП перед короткочасним застосуванням НСПЗП/АСК.
2. Якщо планується довготривала терапія НСПЗП/АСК, то слід застосувати тактику «тестуй і лікуй».
3. Особи, які довготривало і без побічних ефектів приймають НСПЗП/АСК, не вимагають ерадикаційної терапії і прийому ІПП.
4. В осіб з кількома факторами ризику (див. додаткову табл.) і/або проявами диспепсії перед застосуванням НСПЗП/АСК слід:
  - А. Провести ерадикацію *H. pylori*;
  - В. Після успішної ерадикації застосовувати ІПП в загальноприйнятій дозі.

### Фактори ризику ускладнень при прийомі НСПЗП/АСК:

- Стероїди
- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI)
- Вік понад 60 років
- Вік понад 70 років
- Виразка (особливо ускладнена) в анамнезі
- Прийом антикоагулянтів
- Високі дози НСПЗП
- Кілька НСПЗП

### Ерадикація не показана:

- Особам без клінічних проявів і факторів ризику раку шлунка;
- ГЕРХ (якщо немає інших показань або не планується довготривалий прийом ІПП);
- Хронічний поверхневий гастрит;
- Хвороби поза ШКТ (за винятком анемії і тромбоцитопенії);

### Резистентність *H. pylori* у Польщі:

- Кларитроміцин — загалом 28%, первинна 22% і вторинна 54%. У дітей — 28% у дорослих — 15%, продовжує зростати.
  - Метронідазол — 46%, первинна 41%, вторинна — 68%, не зростає, однакова в дітей і дорослих.
  - 20% стійкі до кларитроміцину і метронідазолу.
- Відтак стандартна потрійна терапія I вибору для Польщі:
- ІПП+А+М або квадротерапія ІПП+А+М+К.
  - Упродовж 10–14 днів

### Контроль після ерадикації:

Методика та строки контролю після ерадикації наведені у таблиці Б.

### Показання до лікування інфекції *H. pylori* в дітей:

- Виразкова хвороба активна або перенесена.
- Хронічний гастрит незалежно від важкості.
- Хронічна терапія НСПЗП або імуносупресійна.
- Залізодефіцитна або інша анемія.
- Ідіопатична тромбоцитопенія.

Таблиця Б. Контроль після ерадикації

	Виразкова хвороба
	MALT лімфома
У кого?	Недіагностована диспепсія (нема поліпшення)
	Після лікування раннього раку шлунка
Як?	Інвазивні і неінвазивні тести (крім IgG)
	Після закінчення лікування:
	– Н <sub>2</sub> блокатори (1–2 дні)
	– ІПП (2 тижні)
Коли?	– антибіотики (4 тижні)
	– препарати вісмуту (4 тижні)
	– антациди (не впливають)

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI* — ОТЧЕТ О КОНСЕНСУСЕ МААСТРИХТ IV/ФЛОРЕНЦИЯ

Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Colm A. O'Morain, John Atherton, Anthony T.R. Axon, Franco Bazzoli, Gian Franco Gensini, Javier P. Gisbert, David Y. Graham, Theodore Rokkas, Emad M. El-Omar, Ernst J. Kuipers, The European Helicobacter Study Group (EHSg)

### Резюме

Подходы к лечению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) эволюционируют и в 2010 году в 4 издании отчета Маастрихтского консенсуса были снова пересмотрены аспекты, связанные с клинической ролью *H. pylori*. На конференции в принятии консенсуса активное участие принимали 44 эксперта из 24 стран. Ключевые вопросы рассматривались в ходе трех семинаров: показания и противопоказания к диагностике и лечению, с акцентом внимания на диспепсии, приеме нестероидных противовоспалительных средств или аспирина, гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни и внекишечных проявлениях инфекции (1). Диагностические тесты и методы лечения инфекции (2). Профилактика рака желудка и других осложнений (3). Результаты семинаров были предоставлены для окончательного голосования всех участников. Рекомендации основаны на лучших доступных на данный момент доказательствах и достоверны, чтобы использоваться врачами, участвующими в лечении этой инфекции в различных клинических ситуациях.

Подходы к лечению инфекции *H. pylori* эволюционируют вместе с изменением нашего понимания роли бактерии в различных клинических ситуациях. Европейская группа по изучению Хеликобактерной инфекции (European Helicobacter Study Group) впервые взяла на себя инициативу и в 1996 году в Маастрихте собрала экспертов в этой области для рассмотрения и обсуждения всех соответствующих клинических данных. В итоге были разработаны рекомендации по клиническому ведению инфекции *H. pylori* [1]. С тех пор Маастрихтские конференции проводятся каждые 4–5 лет [2,3]. В 2010 году во Флоренции были вновь пересмотрены аспекты, связанные с клинической ролью *H. pylori*, при этом применялись маастрихтская методология. На встрече обсуждались показания к диагностике, диагностика и лечение инфек-

ции *H. pylori*, особое внимание уделялось профилактике, в частности, профилакётике рака желудка (РЖ).

В 4 Маастрихтском/Флорентийском Консенсусе принимали активное участие 44 эксперта из 24 стран. Приглашенные эксперты были выбраны за их опыт и вклад в изучение *H. pylori* и/или разработку руководств.

### МЕТОДОЛОГИЯ И СТРУКТУРА КОНФЕРЕНЦИИ

На вступительном пленарном заседании обсуждались протоколы, используемые в настоящее время в Японии, Азиатско-Тихоокеанском регионе, Северной Америке и Европе, а так же «Маастрихтская методология». Рабочие группы рассмотрели следующие три вопроса, связанные с инфекцией *H. pylori*:

- показания и противопоказания для диагностики и лечения, с акцентом внимания на диспепсии, применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или аспирина, гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и внекишечных проявлениях инфекциях;
- диагностические тесты и лечение инфекции;
- профилактика рака желудка и других осложнений.

Вопросы были распределены между участниками и в результате обсуждения обработаны согласно стандартам. После тщательного обсуждения каждого положения в рабочей группе были установлены степени рекомендаций в соответствии с уровнями доказательной базы согласно нескольким модифицированной системой, уже используемой в предыдущих протоколах [3] (таблица 1). В нескольких положениях, основанных только на биологических доказательствах, полученных в экспериментальных исследованиях без клинических исследований, не приводился уровень доказательств, но выставлялась степень рекомендаций. В некоторых положениях степень рекомендаций не соответствует

Таблица 1. Степень рекомендаций и уровни доказательности, сформулированные в отчете Консенсуса во IV Маастрихт/ Флоренция

Степень рекомендации	Уровни доказательности	Типы исследований
A	1	1a Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с высококачественной методологией и однородностью.
		1b Отдельные РКИ с узким ДИ.
		1c Отдельные РКИ с риском систематической ошибки.
B	2	2a Систематический обзор когортных исследований (однородных).
		2b Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например, отдаленное наблюдение менее 80%).
	3	2c Не контролируемые когортные исследования/экологические исследования.
		3a Систематический обзор случай-контроль исследований (однородных).
C	4	3b Отдельные случай-контроль исследования.
		Серия случаев/когортные или случай-контроль исследования низкого качества.
D	5	Мнение экспертов (без однозначной критической оценки или основанных на физиологии, отраслевых исследованиях или “основополагающих принципах”).



уровню доказательности, поскольку по существующим исследованиям по данному вопросу имеются противоречивые данные, или эксперты, интерпретируя исследования, выставляют степень рекомендаций, отличающуюся от ожидаемой по уровню доказательности. Также были приняты во внимание аспекты, связанные с внедрением рекомендаций в повседневную клиническую практику.

На заключительном пленарном заседании после обсуждений были отредактированы и окончательно утверждены положения и рекомендации. Консенсус определялся при поддержке 70% или более экспертов. В данной работе представлены все принятые в результате этого строгого процесса рекомендации.

Комментарии по положениям были составлены председателями отдельных рабочих групп, и базировались на данных, которые представлялись уполномоченными по данному вопросу представителями. Принятые положения состояли из выводов дискуссий, сделанных на заседаниях. Соавторы принимали участие в окончательной редакции комментариев. Предыдущие строгие рекомендации по эрадикационной терапии в отношении инфекции *H. pylori*, например, в отношении пациентов с язвенной болезнью [3], были повторно подтверждены.

#### СТРАТЕГИЯ «TEST-AND-TREAT» (семинар 1)

**Положение 1:** *test-and-treat strategy* (стратегия «тестируй и лечи») подходит для необследованных пациентов с диспепсией в популяции с высокой распространенностью *H. pylori* ( $\geq 20\%$ ). Этот подход является экономически выгодным, но не может быть применимым у пациентов с «симптомами тревоги», или возрастных пациентов (уровень возраста устанавливается с учётом риска развития РЖ на данной территории).

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций: В.**

**Положение 2:** основными неинвазивными исследованиями, которые могут быть использованы в стратегии «тестируй и лечи», являются дыхательный тест с мочевиной (UBT), моноклональные антигенные стул-тесты. Также могут быть использованы некоторые валидированные серологические тесты.

**Уровень доказательности: 2а. Степень рекомендаций: В.**

*H. pylori* — один из наиболее часто встречаемых патогенов человека, с инфицированием около 50% всего населения Земли. Это наиболее распространенная и потенциально излечимая причина диспепсии и язвенной болезни. Стратегия «*test-and-treat*» подразумевает проведение неинвазивных тестов на наличие хеликобактерной инфекции у пациентов с диспепсией и проведения эрадикации в случае её обнаружения; этот подход позволяет избежать материальных затрат и дискомфорта от проведённой эндоскопии. Стратегия «*test-and-treat*» приемлема в ситуациях, когда риск наличия РЖ у пациента низкий; в большинстве стран под данную категорию попадают пациенты с диспепсией, которые не входят в возрастную группу риска (с учётом заболеваемости РЖ в разных возрастных группах на данной территории) и без так называемых «тревожных симптомов» или других признаков, ассоциирующихся с повышенным риском РЖ. Эти признаки включают в себя снижение массы тела, дисфагию,

явное желудочно-кишечное кровотечение, объемное образование в брюшной полости и железодефицитную анемию. У молодых пациентов с диспепсией, стратегия «*test-and-treat*» является предпочтительней, чем только назначение ингибиторов протонной помпы, на территориях с инфицированностью *H. pylori*  $\geq 20\%$ . В этом случае общепринято использование таких неинвазивных методов диагностики, как дыхательный тест с мочевиной (UBT) и стул-тест на антигены. Для дыхательного теста с мочевиной, чувствительность составляет 88–95%, а специфичность — 95–100%. Тестирование кала на антигены является менее приемлемым в некоторых культурах, но с показателями чувствительности 94% и специфичности 92% эквивалентно UBT. [5]. При помощи стратегии «*test-and-treat*» можно получить значимое уменьшение симптомов. Это было показано в когорте первичного звена помощи, где распространенность пациентов с диспепсией наибольшая [6]. Стратегия «*test-and-treat*» должна использоваться с осторожностью в популяциях с низкой распространенностью инфекции *H. pylori*, поскольку она становится менее корректной в этих условиях [7]. В группах пациентов с высоким риском РЖ (превышение возрастного порога по частому развитию РЖ на данной территории или пациенты с «тревожными симптомами»), стратегия «*test-and-treat*» не рекомендуется, в данном случае предпочтительна стратегия «*endoscope and treat*» — «лечить после эндоскопии» [8]. Кроме того, в старшей возрастной группе неинвазивные тесты менее информативны [9].

#### Кислотность и функциональная диспепсия

**Положение 3:** эрадикация *H. pylori* приводит к долгосрочному уменьшению проявления диспепсии у 1 из 12 пациентов с функциональной диспепсией и *H. pylori*, что эффективнее других методов лечения.

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций: А.**

**Положение 4:** *H. pylori* может увеличивать или уменьшать секрецию в зависимости от распространенности воспалительного процесса.

**Уровень доказательности: 2б. Степень рекомендаций: В.**

У большинства инфицированных *H. pylori* пациентов с диспептическими симптомами, чаще выявляется функциональная диспепсия (ФД), а не язвенная болезнь. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с ФД менее понятна, по сравнению с язвенной болезнью. На популяционном уровне отмечается значительное уменьшение симптоматики в группе с эффективной эрадикационной терапией (95% ДИ от 6% до 14%) в сравнении с плацебо [10]. Сложно предсказать ответ на лечение в каждом конкретном случае. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) было показано, что эффективная эрадикационная терапия на 25% уменьшила количество повторных консультаций у пациентов с диспепсией в ближайшие 2–7 лет [11]. Другое исследование также показало, что успешная эрадикационная терапия обеспечивает подобный длительный период снижения симптоматики у пациентов с диспепсией и язвой двенадцатиперстной кишки [12]. Экономическая эффективность эрадикационной терапии варьирует в разных регионах. В Европе эрадикационная терапия экономически выгодна по сравнению с

её отсутствием, но в США эти данные менее убедительны в связи с большей стоимостью эрадикационной терапии [13]. Следовательно, эффективность от эрадикационной терапии намного лучше в регионах с высокой распространенностью *H. pylori*, где это лечение будет и наиболее экономически выгодным (лучше соотношение стоимость-эффективность). В Азии у пациентов с функциональной диспепсией (ФД) проводить эрадикационную терапию было бы также экономически выгодно — отношение шансов (ОШ) исчезновения симптоматики составляет 3,6–13 [14–15].

Успешное лечение инфекции *H. pylori* может увеличить, уменьшить или не оказывать никакого влияния на желудочную секрецию. Влияние на секрецию соляной кислоты зависит от изначального вида гастрита. У пациентов с преимущественно антральным неатрофическим гастритом (без поражения тела желудка) наблюдается усиленная стимуляция кислотопродукции вследствие низкой выработки соматостатина в антральном отделе и повышенного уровня гастрина по сравнению с неинфицированным контролем и, соответственно, повышенная выработка соляной кислоты телом желудка при условии отсутствии в нем воспалительного процесса. Клинически дуоденальная язва и неязвенная диспепсия принадлежат к этой группе. В отличие от них, у пациентов с преобладанием процесса в теле желудка и атрофическим гастритом имеется сниженный уровень секреции соляной кислоты, несмотря на уровень гормонов, как в предыдущей группе. Этот фенотип ассоциируется с предраковыми поражениями желудка и повышенным риском развития РЖ [16,17]. Таким образом, исходный тип гастрита и связанные с ним нарушения секреции соляной кислоты определяют исход заболевания. В любом случае, антихеликобактерная терапия способствует лечению гастрита и, по крайней мере, частичной коррекции изменённой желудочной секреции. Интересно, что изменения кислотопродукции после лечения *H. pylori* не имеют клинического значения и не должны служить аргументом — лечить или нет инфекцию *H. pylori*.

### ***H. pylori* и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

**Положение 5:** в целом, наличие хеликобактерной инфекции не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикационная терапия не усугубляет течение уже существующей ГЭРБ и не влияет на эффективность ее лечения.

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций: А.**

**Положение 6:** эпидемиологические исследования показывают отрицательную связь между распространенностью *H. pylori* и тяжестью ГЭРБ, а также частотой развития аденокарциномы пищевода.

**Уровень доказательности: 2а. Степень рекомендаций: В.**

На популяционном уровне *H. pylori* и ГЭРБ имеют обратную связь [18], это наиболее отчетливо видно в отношении CagA (цитотоксин-ассоциированный ген-положительных штаммов *H. pylori*). Обзор 26 исследований показал, что уровень инфицирования *H. pylori* пациентов с ГЭРБ составляет 39% по сравнению с 50% в контрольной группе [19]. Подобно этому, такие осложнения ГЭРБ, как пищевод Барретта и аденокарцинома, также реже встречаются при наличии хеликобактерной инфекции. [20].

Тем не менее, эрадикационная терапия в популяции инфицированных пациентов не вызывает и не усугубляет течение ГЭРБ [21–23]. Поэтому наличие ГЭРБ не должно быть препятствием для назначения эрадикационной терапии в практике при наличии показаний. Кроме того, длительная поддерживающая терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с ГЭРБ не влияет на *H. pylori*-статус [24]. Интересный феномен был обнаружен у пациентов, инфицированных *H. pylori*, которые получают ИПП, у них может развиваться внезапная транзиторная боль в эпигастральной зоне, вскоре после начала ИПП-терапии по поводу рефлюкса, но это не должно влиять на дальнейшую тактику ведения таких пациентов. Для изучения данного явления необходимы дополнительные исследования для подтверждения и дальнейшего изучения этого феномена [25].

### ***H. pylori*, аспирин и НПВП**

**Положение 7:** *H. pylori* ассоциируется с повышенным риском развития осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв при использовании НПВП и низких доз аспирина.

**Уровень доказательности: 2а. Степень рекомендаций: В.**

Эрадикационная терапия снижает риск развития осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв как при использовании НПВП, так и низких доз аспирина.

**Уровень доказательности: 1б. Степень рекомендаций: А.**

**Положение 8:** перед началом применения НПВП целесообразно провести эрадикационную терапию. Она обязательна при отягощенном язвенном анамнезе.

**Уровень доказательности: 1б. Степень рекомендаций: А.**

Однако одна только эрадикационная терапия не снижает вероятность развития гастродуоденальных язв у пациентов, длительно принимающих НПВП. В этом случае необходим постоянный прием ИПП наряду с эрадикационной терапией.

**Уровень доказательности: 1б. Степень рекомендаций: А.**

**Положение 9:** тестирование инфицированности *H. pylori* у пациентов с язвенным анамнезом должно быть обязательным перед началом терапии аспирином. Частота язвенных кровотечений после эрадикации при длительном наблюдении является низкой даже в случае отсутствия гастропротективной терапии.

**Уровень доказательности: 2б. Степень рекомендаций: В.**

Как инфицированность *H. pylori*, так и терапия НПВП считаются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и ассоциирующегося с ней кровотечения, вышеуказанные состояния редки у пациентов без этих факторов риска. Было показано, что риск существенно возрастает при наличии одновременно обоих этих факторов [26]. Существует значительная разница в отношении эрадикационной терапии между пациентами, которые принимают НПВП на протяжении длительного времени и теми, которые принимают их эпизодично, в пользу поиска и эрадикации *H. pylori*. У пациентов, которые только начали принимать НПВП, преимущества от эрадикационной терапии не вызывают сомнений [27,28]. У тех же, кто уже принимает НПВП на протяжении длительного времени, выгода от эрадикационной терапии неясна

[29–31]. Однако мета-анализ показал, что эрадикационная терапия менее эффективна, чем лечение с поддерживающей терапией ИПП для профилактики НПВП-ассоциированных язв [32]. Дальнейшие исследования необходимы для того, что бы определить являются ли ингибиторы ЦОГ-2 более безопасной альтернативой, чем традиционные НПВП. В отношении аспирина, даже при его назначении в низких дозах, эрадикационная терапия может предотвратить гастропатию, и необходима в случае язвенного анамнеза [33,34]. У таких пациентов при продолжении приема аспирина остаточный риск язвенного кровотечения после успешной эрадикационной терапии минимален [35].

### *H. pylori* и ИПП

**Положение 10а:** длительная терапия ИПП у пациентов с инфекцией *H. pylori* ассоциируется с развитием гастрита с преимущественным поражением тела желудка, что ускоряет потерю специализированных желез, и в конечном результате приводит к атрофическому гастриту.

**Уровень доказательности: 1с. Степень рекомендаций: А.**

**Положение 10b:** эрадикация *H. pylori* у пациентов, получающих ИПП на протяжении длительного времени приводит к уменьшению проявления гастрита и предотвращает прогрессирование в атрофию. Однако нет определенных доказательств того, что это уменьшает риск развития РЖ.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: А.**

Терапия ИПП влияет на тип и распространенность гастрита и способствует преимущественному поражению тела желудка. Это может ускорить процесс потери специализированных желез и в конечном итоге привести к атрофическому гастриту. При лечении ИПП у *H. pylori*-положительных пациентов воспалительный процесс углубляется в теле желудка и уменьшается в антральном отделе [36,37]. Эти изменения сопровождаются усилением процессов атрофии в теле желудка [38,39]. Исследования, проведенные на монгольских песчанках, показало, что у инфицированных *H. pylori* особей при проведении терапии ИПП ускоряется трансформация слизистой в РЖ [40,41], хотя, в отношении людей таких данных нет.

### *H. pylori* и кишечная метаплазия

**Положение 11а:** накапливаются доказательства, что после эрадикации *H. pylori* улучшается функция тела желудка. Однако, насколько это связано с регрессией атрофического гастрита, остается неясным.

**Уровень доказательности: 2а. Степень рекомендаций: В.**

**Положение 11b:** отсутствуют доказательства того, что эрадикационная терапия может привести к регрессии кишечной метаплазии.

**Уровень доказательности: 2а. Степень рекомендаций: В.**

Эрадикационная терапия обладает потенциалом в отношении предупреждения развития РЖ [42]. Исследование, посвященное влиянию эрадикационной терапии на предраковые состояния, показало, что эрадикация может предупреждать их дальнейшую прогрессию [43]. Считается, однако, что в гистологическом каскаде от хронического гастрита к аденокарциноме существует так

называемая «точка невозврата», при достижении которой эрадикационная терапия не может предотвратить развитие РЖ. Выглядит, что при наличии установленной кишечной метаплазии, эффективная эрадикационная терапия, хотя и замедляет ее дальнейшую прогрессию, но все же не может полностью предотвратить развитие РЖ [44,45]. Это утверждение не обязательно относится к атрофии слизистой желудка, поскольку эффект эрадикации различен по отношению к телу желудка и антральному отделу. Мета-анализ 12 исследований, включающих 2658 пациентов, показал, что эрадикационная терапия демонстрирует значительное уменьшение атрофии в теле желудка, но не в антральном отделе и не влияет на КМ [46].

### *H. pylori* и MALT лимфома

**Положение 12:** эрадикационная терапия является терапией первой линии в лечении желудочной лимфомы маргинальной зоны низкой степени злокачественности (MALT).

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций: А.**

MALT лимфомы низкой степени злокачественности составляют приблизительно 50% всех неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта. Подавляющее большинство этих новообразований связаны с инфекцией *H. pylori* и на ранних стадиях (Iugano I/II) MALT лимфома низкой степени злокачественности может быть излечена при помощи эрадикационной терапии в 60–80% случаев [47–49]. Однако, при наличии транслокации t(11,18) эрадикационная терапия неэффективна, и в таких случаях необходимы адьювантное и альтернативное лечение [50]. После эрадикационной терапии эти пациенты должны быть под строгим наблюдением и обязательно получать альтернативное лечение (химиотерапия или лучевая терапия), если предыдущее лечение лимфомы было неэффективным или отмечается дальнейшая прогрессия опухоли [51].

### *H. pylori* и внежелудочные проявления заболевания

**Положение 13:** доказана связь инфекции *H. pylori* с железодефицитной анемией неясной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и дефицитом витамина В<sub>12</sub>. При этих состояниях необходимо выявить наличие *H. pylori* и провести эрадикационную терапию.

**Железодефицитная анемия. Уровень доказательности:**

**1а. Степень рекомендаций: А.**

**ИТП. Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: А.**

**Дефицит витамина В<sub>12</sub>. Уровень доказательности: 3b. Степень рекомендаций: В.**

Отсутствуют доказательства о причинной роли *H. pylori* в отношении других возможных внежелудочных проявлений, таких, как сердечно-сосудистые и неврологические расстройства.

**Положение 14:** отсутствуют доказательства значения *H. pylori* при следующих расстройствах, или что эрадикация может их вызвать или ухудшить течение. Однако необходимо провести дополнительные исследования:

1. Астма и атопия.
2. Ожирение и связанная с ним патология.

**Положение 15:** у *H. pylori*-положительных пациентов после проведения эрадикационной терапии улучшается биодоступность тироксина и L-ДОФА.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: В.**

Связь *H. pylori* и железодефицитной анемией неясной этиологии была полностью доказана у взрослых и детей. Два различных мета-анализа в предыдущие годы подтвердили эту связь и в одном исследовании была продемонстрирована четкая связь между *H. pylori* и железодефицитной анемией, а другой показал увеличение уровня гемоглобина у пациентов после проведенной эрадикационной терапии [52,53]. Кроме того, у взрослых с ИТП, систематические обзоры литературы, показали общий тромбоцитарный ответ больше, чем у 50% пациентов, успешно пролеченных по поводу хеликобактерной инфекции. Ответ на лечение был лучше в популяциях с большим распространением *H. pylori* [54–56].

Интересная ассоциация была обнаружена между *H. pylori* и некоторыми неврологическими состояниями такими как: инсульт, болезнь Альцгеймера, идиопатическая болезнь Паркинсона. Однако, этих данных недостаточно для того, чтобы установить причинные или терапевтические связи [57–59]. Аналогичная ситуация сложилась в отношении ишемической болезни сердца, при этом несколько исследований показывают связь с *H. pylori* [60–62]. Более сильная связь *H. pylori* с вышеуказанными заболеваниями была обнаружена для CagA-положительных штаммов. Одно исследование показало, что серопозитивность в отношении CagA ассоциируется с острыми коронарными заболеваниями [63]. Обратная связь была обнаружена в некоторых общинах с низким уровнем распространенности *H. pylori*, в этих общинах увеличен уровень заболеваемости астмой и ожирением. Инфекция в детском возрасте имеет обратную связь с астмой и аллергическими состояниями, что было показано в обширном когортном исследовании в США [64]. Однако этот феномен не был обнаружен при длительном исследовании с определением серологических маркеров *H. pylori* в Европе [65]. Большое популяционное когортное исследование в США не смогло обнаружить ассоциацию между инфекцией и снижением индекса массы тела (ИМТ) [66].

Инфекция *H. pylori* связана с нарушением всасывания некоторых лекарственных средств. Более вероятно, что это связано с уменьшением секреции соляной кислоты у инфицированных пациентов [67]. У *H. pylori*-положительных пациентов биодоступность к тироксину и L-ДОФА снижены, при этом, после проведения эрадикационной терапии биодоступность обоих препаратов увеличивается [68,69]. Однако нет доказательств того, что это обеспечивает прямую клиническую пользу.

#### **Факторы вирулентности *H. pylori* и генетический полиморфизм хозяина**

**Положение 16:** некоторые факторы вирулентности *H. pylori* и некоторые особенности генетического полиморфизма хозяина влияют на индивидуальные особенности развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Тем не менее, нет доказательств того, что стратегия, основан-

ная на определении этих факторов, может быть полезной для конкретного пациента.

Многочисленные популяционные исследования связывают факторы вирулентности бактерии и генетический полиморфизм хозяина с видом гастрита и риском заболеваемости, в частности, язвенной болезнью и РЖ [70–74]. В сочетании эти два фактора влияют на риск болезни, например, в одном исследовании обнаружено, что существует повышенный риск РЖ с ОШ 87, когда пациенты заражены штаммом с определенным генотипом, отвечающим за вакуолизирующий цитотоксин (*vacA s1*) в сочетании со специфическим генотипом хозяина, отвечающим за специфический интерлейкин 1b (Т-носительный полиморфизм IL-1B-511) [75]. Однако еще не представляется возможным определить клиническую роль, как факторов вирулентности, так и генетического полиморфизма хозяина при лечении отдельных пациентов.

### **ВЕДЕНИЕ ИНФЕКЦИИ *H. pylori* (семинар 2)**

#### **Диагностические неинвазивные тесты**

**Положение 1:** диагностическая точность стул-теста на антигены (SAT) сопоставима с УВТ, если стул-тест является лабораторным, моноклональным.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: А.**

Было рассмотрено несколько неинвазивных тестов определения *H. pylori* для использования в повседневной клинической практике.

УВТ с использованием мочевины, меченной <sup>13</sup>C, остается лучшим тестом для определения *H. pylori*, он обладает высокой точностью и простотой [76]. На протяжении последних лет SAT с применением моноклональных антител вытеснил тест с поликлональными антителами, что обеспечило стабильное качество качеством реагентов. Сейчас доступны два SAT: (1) лабораторный тест (ИФА — ELISA) и (2) быстрый тест, проводимый в отделении с использованием иммунохроматографической технологии. Мета-анализ 22 исследований, включающий 2499 пациентов, показал, что лабораторный тест SAT, использующий моноклональные антитела, имеет высокую точность как для первичной диагностики, так и для контроля после проведенного лечения [77]. Эти данные подтверждены более новыми исследованиями [78,79]. В отличие от лабораторного, быстрый тест, проводимый в отделении, имеет ограниченную точность [80,81].

Поэтому, при использовании SAT рекомендуется применять технологию ИФА с моноклональными антителами.

**Положение 2:** серологические тесты не эквивалентны. В связи с большой вариабельностью точности коммерческих тестов, должны использоваться только тесты с определением IgG, прошедшие валидацию.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: В.**

**Положение 3:** Серологическое исследование IgG может использоваться в условиях недавней эрадикационной терапии\*, антисекреторной терапии, при ЖКК, атрофии и злокачественных образованиях.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: В.**

\*Мнение экспертов (5D).

Серологическое исследование является третьим по частоте использования в качестве неинвазивного теста для диагностики хеликобактерной инфекции. Учитывая то, что эта инфекция является хронической, определение IgG только рассматривается, но предпочтительным является ИФА.

В коммерческом производстве тестов используются различные экстракты антигенов. Похоже, что тесты с высокой и низкой молекулярной массой более специфичны. Точность различных тестов сравнивалась с проверенными образцами сыворотки [82,83], это исследование показало существенную изменчивость данных. Однако существует несколько тестов с точностью >90%. Только эти тесты должны использоваться для диагностики.

Как уже было установлено в ходе предыдущих Маастрихтских конференций, серологические исследования — единственные, которые не зависят от локальных изменений в желудке, когда низкая бактериальная нагрузка может привести к ложноотрицательным результатам других тестов. Это обусловлено тем, что уровень антител к *H. pylori*, а особенно к его наиболее специфичному антигену CagA, остается повышенным на протяжении длительного периода (месяцы и даже годы) после исчезновения бактерии из желудка [84].

Уменьшение бактериальной нагрузки возникает вследствие проводимой антибактериальной терапии, антисекреторной терапии или при язвенном кровотечении (см. также гл. «Лечение»). Кроме того, бактериальная нагрузка может быть низкой у пациентов с предраковыми и раковыми поражениями, а также при распространенной КМ и MALT лимфоме [85,86].

Серологические методы диагностики, в комбинации с определением соотношения пепсиноген I/II в сыворотке крови, могут быть использованы в качестве неинвазивного метода выявления предраковых поражений желудка, хотя обладают низкой чувствительностью [87]. Стратегия «test-and-treat» (см. Положение 1, Семинар 1).

Этот подход был предложен во время Маастрихт 2 и пересмотрен в первой части этой работы.

#### Диагностика *H. pylori* у пациентов, леченных ИПП

**Положение 4:** пациенты, получающие ИПП:

1. Если это возможно, за две недели до УВТ либо стул-теста лечение ИПП должно быть остановлено.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: А.**

2. Если это невозможно, необходимо выполнять серологическое определение IgG с помощью валидированных тестов.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: В.**

ИПП в наше время широко доступны в форме дженериков и даже могут продаваться в некоторых странах без рецепта. Вследствие эффективности в лечении болевого синдрома и изжоги, они широко используются для симптоматического лечения диспепсии. В результате этого, когда пациент консультируется по поводу симптомов диспепсии, имеется большая вероятность того, что он уже принимает ИПП.

Несколько исследований показало, что повышая рН, использование ИПП приводит к локальным изменениям

в желудке. Бактериальная нагрузка уменьшается, особенно в антральном отделе, что является причиной ложноотрицательных тестов, за исключением серологических.

Большинство исследований, использовавших УВТ, показали от 10 до 40% ложноотрицательных результатов [88,89]. Подобные результаты были получены при использовании стул-теста [90,91], а также тестов на основе биопсии (включая исследование культуры, быстрый уреазный тест и гистологическое исследование) [92], однако ПЦР не оценивалась.

Гистология приводит к наиболее спорным результатам: патогистологи, специализирующиеся в этой отрасли до сих пор обсуждают этот метод, как таковой, который применим для диагностики *H. pylori* в условии отсутствия бактерии, но при наличии типичных суррогатных изменений (например, полиморфоядерных клеток), хотя другие патологи могут не разделять такую точку зрения.

Учитывая тот факт, что антитела к *H. pylori* продолжают выявляться на протяжении месяцев и даже лет после угнетения или даже эрадикации *H. pylori*, серологические методы остаются единственными независимыми.

Однако прекращение ИПП терапии за две недели до исследования позволяет заселить бактериям желудок и негативные в прошлом тесты (УВТ, стул-тест, быстрый уреазный тест, гистология и исследование культуры) снова становятся положительными. Более того, нет исследований, которые оценивали бы период необходимого выжидания (из-за отсутствия бактерий) после длительной терапии ИПП. Для УВТ исследования подтвердили, что при помощи использования более кислой субстанции можно избежать ложноотрицательных результатов [93]. Ингибиторы H2 рецепторов могут также привести к ложноотрицательным результатам, но намного реже [94,95] и исследовательская группа не нашла нужным прекращения приема ингибиторов H2-рецепторов перед исследованием, если для питья используется лимонная кислота.

#### Стратегия, основанная на эндоскопии

##### Положение 5:

1. очень важным является проведение исследование культуры с определением чувствительности к антибактериальным препаратам в регионах с высокой популяционной резистентностью к кларитромицину до назначения терапии первой линии. Кроме того, исследование культуры и определение чувствительности к антибиотикам должны рассматриваться во всех регионах перед проведением терапии второй линии в случае выполнения эндоскопии по другим причинам, а особенно при отсутствии эффекта на терапию второй линии.

**Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.**

2. Если стандартный тест на чувствительность провести не представляется возможным, то может применяться молекулярный тест для выявления *H. pylori* и ее резистентности к кларитромицину и/или фторхинолонам непосредственно в биоптатах.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: А.**

При выполнении во время эндоскопии биопсийного теста, например, быстрого уреазного теста, также можно провести гистологическое исследование и посев для

получения культуры. Культура интересна, прежде всего, возможностью определения чувствительности к антибиотикам. Целесообразность этого связана с тем, что в случае резистентности к кларитромицину успешность тройной кларитромицин-содержащей терапии составляет от 10% до 30% [96,97]. Несколько исследований, в которых использовалась тройная терапия на основании исследования чувствительности к антибактериальным препаратам по сравнению с эмпирическим лечением, показали ее лучшие результаты [98] и это может быть экономически выгодным. Хотя экономическая эффективность может различаться в зависимости от стоимости лечения в разных регионах, эксперты считают, что данный подход экономически и экологически обоснован в странах с высокой резистентностью к кларитромицину или в отдельных популяциях.

После неудачи первого курса лечения, в случае выполнения эндоскопии, посев для получения культуры со стандартным тестированием на чувствительность должно рассматриваться перед назначением второй линии, поскольку вероятность резистентности к кларитромицину в этой группе высока и составляет от 60% до 70%.

После отсутствия эффекта при проведении терапии второй линии все вышеуказанные мероприятия должны обязательно проводиться, что уже рекомендовалось в предыдущей версии Маастрихтского консенсуса [2].

Если исследование культуры с определением чувствительности невозможно выполнить, можно провести молекулярное исследование (включая флюоресценцию) для выявления *H. pylori* и резистентность к кларитромицину и/или фторхинолонам в биоптатах слизистой желудка. Эти тесты были недавно разработаны [99–101] и наборы для исследования уже есть в продаже, но следует отметить, что точность молекулярного фторхинолонового исследования не так высока, как для кларитромицина.

Проводились попытки использовать в качестве материала кал вместо биоптатов желудка [104]. Благодаря высокой чувствительности, молекулярные тесты могут обнаружить резистентные штаммы, даже если их доля в общей бактериальной нагрузке мала. Последующие исследования должны определить могут ли молекулярные тесты более надежно предсказать отсутствие эффекта на лечение, чем другие методы исследования [105].

Надо сказать, что существует перекрестная резистентность в каждой группе антибиотиков, поскольку резистентность достигается идентичными механизмами: устойчивость к кларитромицину указывает на устойчивость ко всем макролидам, устойчивость к левофлоксацину указывает на устойчивость ко всем фторхинолонам, включая, например, моксифлоксацин. Перекрестной резистентности между различными группами антибиотиков не существует, поскольку она имеет различные механизмы [106]. Однако следует помнить, что для хорошего результата необходимо применять конкретные препараты: — из макролидов — кларитромицин, тетрациклина гидрохлорид, а не доксициклин, левофлоксацин или моксифлоксацин, а не ципрофлоксацин.

#### Положение 6:

1. Если культура *H. pylori* получена из биоптата, то наряду с другими антибиотиками необходимо проводить определение чувствительности к метронидазолу.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: A.**

2. Если чувствительность к кларитромицину оценивается с помощью молекулярного теста, определение резистентности к метронидазолу не оправданно.

**Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.**

Целесообразность данного положения заключается в том, что стандартный тест на чувствительность к метронидазолу недостаточно воспроизводим [107] и не существует его молекулярной альтернативы.

Таблица 2. Стратегии лечения

Положение	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Тройная терапия, в состав которой входят ИПП и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности не должна проводиться в регионах с резистентностью к кларитромицину выше 15–20%.	5	D
В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину, в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется кларитромицин-содержащая терапия и как альтернатива — также висмут-содержащая квадротерапия.	1a	A
В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину, в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется висмут-содержащая квадротерапия, если она недоступна, то рекомендуется последовательная терапия или квадротерапия без висмута.	1a	A
Использование высоких доз ИПП (дважды в день) увеличивает эффективность тройной терапии.	1b	A
Увеличение срока тройной кларитромицин-содержащей терапии с 7 до 10 дней увеличивает эффективность лечения приблизительно на 5% и может быть целесообразным.	1a	A
Схемы ИПП-кларитромицин-метронидазол и ИПП-кларитромицин-амоксициллин эквивалентны.	1a	A
Некоторые пробиотики и пребиотики демонстрируют многообещающие результаты в качестве адьювантной терапии в снижении побочных эффектов.	5	D
ИПП-кларитромицин-содержащая терапия не требует адаптации к конкретному пациенту за исключением дозировки.	5	D
При отсутствии эффекта от ИПП-кларитромицин-содержащей терапии и висмут-содержащей квадротерапии, рекомендуется левофлоксацин-содержащая тройная терапия.	1a	A
Увеличивающийся уровень резистентности к левофлоксацину должен приниматься во внимание.	2b	B
После отсутствия эффекта от второй линии терапии необходимо руководствоваться чувствительностью к антибиотикам если это только возможно.	4	A
Дыхательный тест с мочевиной и моноклональный стул-тест рекомендуются в качестве неинвазивных исследований для определения успешности терапии. Серологические методы не применяются.	1a	A

Однако было показано, что глобальная резистентность к метронидазолу снижает успех эрадикационной терапии на 5–25% [96], в том числе при использовании последовательной терапии [108], по сравнению со штаммами, чувствительными к метронидазолу, однако увеличение дозы метронидазола и длительности лечения может частично «перекрыть» резистентность.

#### Лечение / Доступные схемы лечения

- Тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин, была предложена еще на первом Маастрихтском консенсусе [1] в качестве эрадикационной терапии и эта схема стала универсальной во всем мире. Однако самые последние данные показывают, что подобная комбинация приводит к излечению только в максимум 70% случаев, что меньше, чем целевые 80% в начале внедрения этой схемы и намного меньше, чем это необходимо при лечении инфекционных заболеваний [109].
- Хотя не было предложено новых антибиотиков для лечения данной инфекции, большое количество исследований за последние годы использовало различные комбинации уже известных. Большинство данных получено при проведении так называемой «последовательной (секвенциональной) терапии», при которой применялся 5–дневный курс ИПП с амоксициллином и следовавший за ним 5–дневный курс ИПП с кларитромицином/метронидазолом (или тинидазолом) [110,111].
- Также было предложено применение одновременно трех антибиотиков вместе с ИПП (безвисмутная квадротерапия) [112,113].
- Также состоялось возрождение старых рецептов, например для квадритерапии, включающей висмут, разработаны галеновские формы, содержащие соли висмута, тетрациклин и метронидазол [114–116]. Все стратегии лечения представлены в таблицах 2 и 3.

**Положение 7:** тройная терапия, в состав которой входят ИПП и кларитромицин, без определения чувствительности не должна проводиться в регионах с резистентностью к кларитромицину выше 15–20%.

**Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.**

Есть несколько объяснений снижающейся эффективности стандартной тройной терапии: комплаенс, повышенная желудочная кислотность, высокая бактериальная нагрузка, тип штамма бактерии, но самое важное — увеличение резистентности к кларитромицину. В Европе резистентность к кларитромицину возросла с 9% в 1999 году



**Рис. 1.**

Схемы лечения должны применяться в соответствии с регионами имеющими высокую и низкую резистентность к кларитромицину. Низкая резистентность <20%, высокая >20%. В случае неудачной терапии первой линии назначается вторая линия без определения резистентности, а в случае безуспешности второй линии — проводится третья линия. Третья линия терапии должна проводиться на основе определения чувствительности культуры *H. pylori* к антибиотикам.

до 17,6% в 2008–2009 годах [118]. Резистентность к кларитромицину увеличивается во всех частях Европы и достигает 20% в большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы, что объясняет общую высокую резистентность. В странах Северной Европы резистентность составляет <10% [97].

В соответствии с рекомендациями European Medicines Agency, которое оценивает медицинские препараты для лечения бактериальной инфекции, существует три категории бактерий относительно их чувствительности к антибиотикам: обычно чувствительны (резистентность 0–10%), непостоянно чувствительны (резистентность 10–50%), обычно не чувствительны (резистентность >50%). *H. pylori* сейчас относится к 2 категории, за исключением северной части Европы [119].

Если принимать во внимание доверительный интервал инфицирования (ДИ) и региональные различия в каждой стране, то для разделения регионов с высокой и низкой чувствительностью к кларитромицину рекомендуется пороговое значение от 15% до 20% (Рис. 1).

**Таблица 3.** Лечение язвенной болезни у *H. pylori*-положительных пациентов

Положение	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
В случае неосложненных дуоденальных язв не рекомендуется продолжать лечение ИПП после проведения эрадикационной терапии.	1a	A
В случае язвы желудка и осложненных дуоденальных язв рекомендуется пролонгация терапии ИПП.	1b	A
В случае кровотечения из язвы эрадикационная терапия должна начинаться после возобновления перорального питания	1b	A

## Регионы с низкой резистентностью к кларитромицину

### Терапия первой линии

**Положение 8:** в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину, в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется кларитромицин-содержащая терапия и в качестве альтернативы — висмут-содержащая квадротерапия.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

В этих регионах до сих пор рекомендуется стандартная ИПП-кларитромицин-содержащая терапия в качестве терапии первой линии, и наравне с ней назначается висмут-содержащая квадротерапия, как альтернатива.

Было предложено несколько путей для увеличения эффективности ИПП-кларитромицин-амоксциллин/метронидазол содержащей терапии:

### Увеличение доз ИПП

**Положение 9:** использование высоких доз ИПП (дважды в день) увеличивает эффективность тройной терапии.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: A.**

Существуют прямые и непрямые доказательства увеличения эффективности эрадикационной терапии вследствие применения высоких доз ИПП.

Непрямые доказательства получены в старых мультицентровых исследованиях, которые показали, что при проведении двойной терапии применение высоких доз ИПП увеличивают ее эффективность, мета-анализ продемонстрировал, что применение ИПП дважды в сутки обеспечивает более высокую эффективность, чем однократное применение при проведении тройной терапии [120]. Кроме того, успех стандартной тройной терапии зависит от биодоступности (availability) ИПП, которая в свою очередь зависит от полиморфизма CYP2C19 и MDR. Мета-анализ показал, что в лиц с интенсивным метаболизмом ИПП частота эрадикации ниже, хотя эта разница доказана только для омепразола [121]. Более низкая частота эрадикации также получена при генотипе MDR T/T по сравнению с генотипами T/C и C/C [122].

Прямые доказательства получены путем мета-анализа, который показал, что высокие дозы ИПП повышают уровень излечения на 6–10% по сравнению со стандартными дозировками [123]. Более подробный анализ этих данных показал, что максимальный эффект получен в исследованиях, где сравнивалось применение более сильных ИПП второго поколения, 40 мг эзомепразола дважды в день с ИПП первого поколения в стандартной дозировке также дважды в день [123]. Основой этого является разница в желудочной секреции, и при использовании более мощных ИПП она снижается больше. В соответствии с этими данными, увеличение дозы ИПП, например, с 20 мг омепразола дважды в день до 40 мг эзомепразола или рабепразола дважды в день может увеличить эрадикационный эффект на 8–12%.

### Увеличение длительности лечения

**Положение 10:** увеличение длительности тройной ИПП-кларитромицин содержащей терапии с 7 до 10–14 дней увеличивает успех эрадикации на 5% и может быть целесообразным.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

Были проведены четыре мета-анализа и в них получены похожие результаты, что 10-дневное лечение увеличивает уровень эрадикации на 4%, а 14-дневный курс на 5–6%, по сравнению с 7-дневным [124–127]. Относительно побочных эффектов разницы не было. Несмотря на статически значимый эффект, целесообразность такого подхода должна учитывать также другие факторы, например, такие как стоимость.

### Использование метронидазола

*вместо амоксициллина в качестве второго антибиотика*

**Положение 11:** использование схем ИПП-кларитромицин-амоксциллин (ИКА) и ИПП-кларитромицин-метронидазол (ИКМ) терапий эквивалентно.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

Мета-анализ Gisbert и соавт. [128] был обновлен к конференции Маастрихт IV. Субанализ был выполнен на основе исследований, в которых использовались схемы ИКА и ИКМ с дозировкой кларитромицина 500 мг, он показал, что при использовании ИКА эрадикация достигнута в 65% случаев, а при ИКМ 71%, но разница не была статистически значимой (OR=0,82; 95%; ДИ 0,58–1,16).

Когда ИКА и ИКМ сравнивались у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами, разница была значимой ( $p < 0.001$ ), но эта разница могла возникнуть из-за гетерогенности исследований. Несколько анализов сравнивающих исследования не смогли выяснить, действительно ли разница связана с эффектом лечения или возникла вследствие искажающих факторов.

### Проведение адьювантной терапии

**Положение 12:** некоторые пробиотики и пребиотики демонстрируют многообещающие результаты в качестве адьювантной терапии в снижении побочных эффектов.

**Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.**

Для улучшения эрадикационной терапии был использован лактоферин. Два мета-анализа получили похожие результаты и показали, что лактоферин увеличивает эффективность ИПП-кларитромицин содержащей тройной терапии [129,130]. Однако, недостаточное качество многих исследований и незначительное количество центров является причиной отсутствия положительных рекомендаций.

Мета-анализ на основе исследований, где использовались лактобактерии, является гетерогенным, так как они использовались разные виды и штаммы бактерий. Должна быть проведена дополнительная работа для определения штаммов, доз и схем применения [131, 131a].

Мета-анализ использования *Saccharomyces boulardii* в качестве адьювантной терапии при тройной терапии показал многообещающие результаты (OR=0,46; 95%; ДИ 0,3–0,7) [132].

Все эти мероприятия, скорее всего, приведут к снижению нежелательных проявлений, особенно диареи, и косвенно помогут улучшить уровень эрадикации. Должны быть выполнены дополнительные исследования.

### Другие факторы

**Положение 13:** ИПП-кларитромицин-содержащая терапия не требует адаптации к конкретному пациенту за исключением дозировки.



**Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.**

Кроме полиморфизма CYP2C19 и MDR1, которые влияют на доступность терапии ИПП, и полиморфизма интерлейкина (IL)-1b, который влияет на внутрижелудочную кислотность при хеликобактериозе, были рассмотрены другие факторы: тип заболевания, индекс массы тела и курение.

Лечение больных с язвенной болезнью показывает лучшие результаты, чем лечение пациентов с ФД. Несколько исследований показали связь между резистентностью к кларитромицину и тяжестью ФД [133] без выявления причины.

У пациентов с высоким ИМТ, особенно страдающих ожирением, разведение лекарств в крови было выше, что привело к снижению их концентрации в слизистой желудка, и как следствие, к неудачной эрадикации [134]. В отличие от них, азиатские пациенты, как правило, имели меньший ИМТ и лучшие результаты.

Курение также негативно влияет на эрадикационный эффект. Суммарное ОШ неэффективной эрадикационной терапии среди курильщиков в сравнении с некурильщиками (1,95; 95%; ДИ 1,55–2,45), что соответствует разнице средней частоты эрадикации 8,4% в этом мета-анализе [135]. Причиной этого может являться недостаточная локальная концентрация антибиотиков из-за сниженного желудочного кровотока, снижение внутрижелудочного pH и потенцирование никотином активности вакуолизирующего токсина *H. pylori* в клетках желудка. Кроме того, курение является маркером плохого комплаенса.

**Терапия второй линии****Положение 14:**

1. При отсутствии эффекта от ИПП-кларитромицин содержащей терапии и висмут-содержащей квадротерапии, рекомендуется левофloxсацин-содержащая тройная терапия.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

2. Увеличивающийся уровень резистентности к левофloxсацину должен приниматься во внимание.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: B.**

По причине высокой вероятности селекции кларитромицин-резистентных штаммов, логично отказаться от использования кларитромицина в эмпирической эрадикационной терапии второй линии. Три практических исследования нашли отражение в руководстве Маастрихт 3 — в рутинной клинической практике последовательно применяют тройную терапию, а в случае её неэффективности — квадротерапию, показано, что это позволяет добиться высокого процента эрадикации [136–138]. Из исследований, проведенных в Азии видно, что на этой территории квадротерапия также эффективна, в качестве второй линии эрадикационной терапии [139]. Исходя из результатов недавно проведенного мета-анализа эффективности квадротерапии, сделан вывод, что резистентность к метронидазолу, применённому в адекватных дозах и с необходимой продолжительностью курса лечения, лишь ограниченно влияет на процент эрадикации. Этот метаанализ показал также высокий комплаенс к квадротерапии [116,140]. Высоко эффективна также ква-

дротерапия с применением комбинированных препаратов в одной капсуле [114–116]. Это лечение хорошо отвечает требованиям к второй линии эрадикационной терапии [136]: не содержит ключевого антибиотика, используемого в предыдущей (первой) линии терапии (кларитромицин) [137], соответственно эффективность не зависит от резистентности к кларитромицину [139], а резистентность к метронидазолу (по оценкам *in vitro*), не показала существенного снижения эффективности эрадикации [140], во время проведения квадротерапии соблюдался высокий комплаенс [115] пациентами и она была эффективна во многих частях мира.

Результаты недавних исследований также показали эффективность другого альтернативного варианта второй линии терапии — 10 дневная схема ИПП-левофloxсацин-амоксциллин [141,142]. Однако быстрый рост резистентности создаёт опасность снижения эффективности терапии в будущем. Подчёркивается, что левофloxсацин не рекомендуется использовать у пациентов с хроническими инфекциями бронхо-лёгочной системы, которые ранее могли получать фторхинолоны. В таких случаях рекомендовано проводить тесты на чувствительность к левофloxсацину до его применения в схеме эрадикационной терапии.

**Третья линия терапии**

**Положение 15:** в случае неэффективности второй линии терапии, дальнейшее лечение следует назначать с учетом результатов тестов на чувствительность к антибиотикам, если только возможно их проведение.

**Уровень доказательности: 4. Степень рекомендаций: A.**

После неэффективности двух линий терапии с эмпирическим подбором антибиотиков, рекомендуется, если только есть такая возможность, получить образец биоптата слизистой желудка с целью выделения культуры *H. pylori* и проведения тестов на чувствительность к антибиотикам [143,144]. Это позволит сделать правильный выбор высокоэффективного антибиотика с учётом исключения возможной резистентности. Кроме уже вышеупомянутых кларитромицина и левофloxсацина, может быть использован другой препарат — рифабутин [138,145,146].

**Регионы или популяции с высокой резистентностью к кларитромицину****Первая линия терапии**

**Положение 16:** в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину, рекомендуется использовать висмут-содержащую квадротерапию, как первую линию эмпирической терапии. Если эта схема недоступна, то рекомендуется применять схему последовательной терапии или квадротерапию не содержащую висмут.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

Висмут-содержащая квадротерапия рассматривается как терапия первой линии выбора в регионах с высокой резистентности к кларитромицину. В этих условиях единственно правильной считается тактика неприменения кларитромицина в стандартной терапии, при невозможности тестирования на чувствительность к этому анти-

биотику. Рекомендується використовувати соли висмута, для которых не описано появлення резистентности, тетрацилин, с редко виявляемой в Европе резистентностью, и метронидазол, резистентность *in vitro* которого можно преодолеть, увеличив длительность терапии.

В нескольких исследованиях была доказана хорошая эффективность таких схем эрадикационной терапии. Кроме того, несмотря на одновременный приём большого количества таблеток, комплаенс был вполне удовлетворительным, а висмутсодержащие схемы не увеличивали количество побочных эффектов по сравнению со стандартной кларитромицин-содержащей тройной терапией [147].

Однако, препараты висмута доступны не во всех регионах. В таких случаях возникает необходимость в назначении последовательной схемы эрадикационной терапии. Ее нельзя считать идеальной, так как она содержит кларитромицин, о резистентности к которому необходимо помнить. Действительно, эффективность эрадикации, в случае кларитромицин-резистентных штаммов, составляла 75% [110]. Также может применяться не содержащая висмут квадротерапия (так называемая “сопутствующая” (concomitant) схема эрадикационной терапии).

### Вторая линия терапии

#### Положение 17:

1. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину после неудачи висмут-содержащей квадротерапии, рекомендуют использовать левофлоксацин-содержащую тройную терапию.

**Уровень доказательности: 5. Степень рекомендаций: D.**

2. Необходимо принимать во внимание возрастающую частоту резистентности к левофлоксацину.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: B.**

После неудачи эрадикационной терапии второй линии (висмут-содержащей схемы эрадикационной квадротерапии) рекомендуется использовать ИПП-левофлоксацин-содержащую схему [141,142]. Однако, необходимо принимать во внимание повсеместно возрастающую устойчивость штаммов к этому антибиотику.

### Третья линия терапии

**Положение 18:** после неэффективно проведенной второй линии терапии, эрадикационная терапия должна назначаться с учетом результатов тестов на чувствительность к антибиотикам, если только возможно их проведение.

**Уровень доказательности: 4. Степень рекомендаций: A.**

Подобные рекомендации также распространяются и на территории с низкой резистентностью к кларитромицину.

### Подходы к лечению пациентов с аллергией на пенициллин

**Положение 19:** для пациентов с аллергией на пенициллин в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве первой линии терапии используется схема ИПП-кларитромицин-метронидазол. А на территориях с высокой резистентностью к кларитромицину предпочтительна висмут-содержащая квадротерапия.

В регионах с низкой резистентностью к фторхинолонам у пациентов с аллергией на пенициллин, как альтернативный вариант второй линии терапии, рекомендуется использовать левофлоксацин-содержащую схему (совместно с ИПП и кларитромицином).

**Уровень доказательности: 2с. Степень рекомендаций: B.**

В этой относительно частой подгруппе пациентов тройная терапия (ИПП-кларитромицин-метронидазол) рассматривается как наиболее часто рекомендуемая схема в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину [148]. Напротив, на территориях с высокой резистентностью к кларитромицину наиболее предпочтительна схема ИПП-тетрацилин-метронидазол [149], как альтернативный вариант, с той же эффективностью можно использовать висмут-содержащую квадротерапию.

Хорошим альтернативным вариантом считается использование схемы с левофлоксацином [150], однако её эффективность может заметно снижаться по причине высокой резистентности к этому антибиотику в некоторых регионах.

### Мониторинг после проведенной эрадикационной терапии

**Положение 20:** в качестве неинвазивных методов контроля за эффективностью эрадикационной терапии рекомендуется использовать как UBT, так и лабораторный моноклональный стул-тест. В то же время серологические методы не применяются.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

**Положение 21:** контроль эффективности эрадикационной терапии рекомендуют проводить не ранее чем через 4 недели по ее окончании.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: B.**

В особых случаях, например, язвы желудка или MALT-лимфомы желудка последующий мониторинг предусматривает обязательное проведение верхней эндоскопии с взятием биопсии для подтверждения эффективности эрадикационной терапии. Во всех остальных случаях используются неинвазивные тесты.

В настоящее время доказано, что дыхательный тест можно рассматривать как наилучший метод контроля эффективности эрадикационной терапии [76]. Спорным остается вопрос времени проведения контроля эффективности после окончания эрадикации. Возобновление инфекции при выявлении хеликобактера через 6 месяцев или через год после проведения эрадикационной терапии чаще расценивалось как рецидив той же инфекции, чем как истинное реинфицирование. Поэтому предлагаемый период в 4 недели остается спорным, его предлагалось удлинить до 6 или до 8 недель, однако результаты последних данных не поддерживают подобные предложения.

**Положение 22:**

1. В случае неосложненных дуоденальных язв не рекомендуется продолжать лечение ИПП после проведения эрадикационной терапии.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: A.**

2. В случае язвы желудка и осложненных дуоденальных язв рекомендуется пролонгация терапии ИПП.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: A**

*H. pylori* — ключевой фактор развития пептических язв, поэтому эрадикационную терапию рекомендуется прово-

дить как в случае язв как дуоденальных, так и желудка. Показано, что успешная эрадикация способствует заживлению язв в более чем в 90% случаев [151,152]. Кроме того, доказано, что в случае неосложнённых дуоденальных язв нет необходимости продлевать терапию ИПП после успешной эрадикации *H. pylori* [153,154].

С другой стороны, есть противоречивые мнения по поводу продления терапии ИПП после успешной эрадикации в случае язв желудка [154,156]. Язвы желудка требуют более длительной терапии ИПП, чем язвы двенадцатиперстной кишки, так же при язвах желудка необходима повторная эндоскопия для убеждения в ее заживлении. В случае язв желудка необходимо подтвердить эрадикацию после проведенной терапии. Однако, пролонгация терапии ИПП также целесообразна для обеспечения заживления язв в случае неудачи эрадикационной терапии. Подобно этому, исследования осложненных язв желудка и ДПК также рекомендуют продлевать терапию ИПП после эрадикации [157,158]. Таким образом, ИПП-терапия должна продолжаться после эрадикационной терапии в случае язвы желудка до полного ее заживления и в случае осложненных язв ДПК до подтверждения эрадикации (*от авторов: последняя фраза — явная техническая ошибка, так как, продолжать терапию ИПП до подтверждения эрадикации невозможно, поскольку ее подтверждают только спустя более 4 недель после эрадикации и 2 недели после отмены ИПП. Логическим вариантом представляется продлевать терапию ИПП 2 недели после эрадикации, делать паузу в 2 недели, после чего провести контроль эрадикации*).

**Положение 23:** эрадикационная терапия должна начинаться после возобновления перорального питания в случае кровоточащей язвы.

**Уровень доказательности: Ib. Степень рекомендаций: A.**

Кровотечение — это часто встречающееся и тяжелое осложнение язвенной болезни. Хорошо установлен тот факт, что эрадикационная терапия эффективно предотвращает повторные кровотечения у инфицированных больных [3,159]\*. Было выявлено, что превентивный эффект ИПП в отношении рецидивов кровотечений более высок у пациентов, инфицированных *H. pylori*, поэтому была предложена гипотеза о не проведении эрадикационной терапии до полного заживления язвы [160]. В то же время, было показано, что эрадикация *H. pylori* не оказывает влияния на частоту ранних рецидивов кровотечений после эндоскопического лечения [161,162]. С другой стороны, отсрочка лечения до выписки приводит к снижению или потере COMPLAINT без проведения лечения [163]. В соответствии с недавно предложенной аналитической моделью, эмпирическое лечение хеликобактерной инфекции у пациентов с язвенным кровотечением, проводится непосредственно

после возобновления перорального питания, эта модель наиболее экономически выгодна в отношении предотвращения рецидива кровотечения [164]. Наиболее важной переменной в этом анализе была распространенность хеликобактерной инфекции среди пациентов с язвенным кровотечением. У пациентов с язвенным кровотечением распространение хеликобактерной инфекции было ниже, чем у пациентов с не осложненными формами язвенной болезни. В различных Европейских исследованиях, данные колебались от 43% до 56%, возможно это можно объяснить приемом НПВП [165].

В регионах с низкой распространенностью *H. pylori* инфекции, вместо эмпирической терапии следует рассматривать стратегию «test-and-treat». В отношении язвенного кровотечения, гистология и уреазный экспресс-тест обеспечивают высокую специфичность, но обладают низкой чувствительностью, что приводит к недостаточной частоте адекватного лечения [166,167]. Серологические методы не зависят от кровотечения из верхних отделов ЖКТ и рекомендовались в предыдущем отчете Маастрихтского консенсуса. Точность УВТ у этих больных остается высока, несмотря на проведение лечения ИПП [168]. Данный консенсус в отношении кровотечений из верхних отделов ЖКТ рекомендует проводить отложенный тест, через 4–8 недель после кровотечения [169].

## ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЖЕЛУДКА И ДРУГИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (workshop 3)

**Положение 1.** Инфекция *H. pylori* является наиболее значимым фактором риска рака желудка. Ее эрадикация является перспективным методом снижения заболеваемости раком желудка.

**Уровень доказательности: Ia. Степень рекомендаций: A.**

Основанное на недвусмысленных научных доказательствах, это положение впервые было опубликовано в отчете 3 Маастрихтского консенсуса и с того времени было включено в несколько международных руководств (включая недавнее S3) [3,170–172]. Научные данные, полученные с того времени, усиливают постулат, что инфекция *H. pylori* является наиболее частым доказанным фактором риска развития некардиального рака желудка у человека.

Доказательства основаны на эпидемиологических показателях, экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Существует биологическая достоверность клинических наблюдений терапевтических испытаний [173,174].

Ранние эпидемиологические сообщения свидетельствовали о трехкратном повышении риска развития некардиального рака желудка при хеликобактерной инфекции, однако более точная методология и эпидемиологические исследования с соответствующим контролем указывают на 20-кратное и более его увеличение [84,175]. Подтверждено, что *H. pylori* является фактором риска поражений, желудочных по своему характеру (из слизистой желудка) и возникающих ниже кардии [176].

В экспериментальных моделях *in vivo* показана причинная роль инфекции *H. pylori* в каскаде, приводящем к раку желудка [40,177]. Трансгенная экспрессия интерлейкина IL-1 $\beta$  (цитокина провоспалительного и угнетающего кислородпродукцию) париетальных клеток ведет к спонтанному

\* В переводах и литературных обзорах на Украине и в России часто неправильно толкуют «recurrent bleeding» только как рецидив кровотечения, вследствие этого создается превратное впечатление об эффективности эрадикации. В англоязычной литературе рецидив кровотечения из той же язвы (а то и из того же сосуда) в раннем периоде лечения чаще обозначается термином rebleeding. «Recurrent bleeding» преимущественно обозначает именно повторные кровотечения из наново образовавшихся язв или персистирующих так и не заживших (если не проводился эндоскопический контроль заживления), хотя применяется и как синоним «rebleeding». Незнание этого нюанса (а, собственно, не внимание в контекст оригинальной публикации) приводит в переводах и литературных обзорах на Украине и в России иногда к превратному впечатлению об эффективности эрадикации в отношении ранних рецидивов кровотечений).

гастриту, мобилизации супрессорных клеток мелоидного происхождения и дисплазии слизистой желудка. Такие поражения прогрессируют в карциному при инфицировании *Helicobacterfelis* [178]. При моделировании *Helicobacter*-индуцированного рака желудка в эксперименте клетки, происходящие из костного мозга показали свою причастность как потенциальный источник рака желудка [179].

#### Наблюдательные и контролируемые исследования

Эрадикационная терапия эффективна в предотвращении рака желудка, если ее проводить с запасом времени до развития пренеопластических состояний/поражений (букв. *before preneoplastic conditions / lesions have had time to develop*) Интервенционные исследования, проведенные в Колумбии [180], Китае [181] и Японии [182] наводят на мысль, что эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективным подходом в предотвращении рака желудка, однако она более эффективна при отсутствии атрофического гастрита и кишечной метаплазии в исходный момент. В обобщенном анализе 6 исследований, включающей 6695 пациентов (преимущественно монголоидной расы) с периодом наблюдения 4–10 лет, относительный риск развития РЖ после эрадикации *H. pylori* составил 0,65 (95%; ДИ 0,43–0,98) [183]. При этом указывается, что существенное снижение в уровне заболеваемости РЖ наблюдалось только в группе пациентов с нормальными показателями сывороточного пепсиногена. Это наводит на мысль, что развитие рака после эрадикации связаны с наличием распространенного атрофического гастрита до эрадикации. Таким образом, эрадикация *H. pylori* полезна у большинства лиц с нормальным уровнем сывороточно-го пепсиногена I и только слабой атрофией [184].

Ранняя эрадикация *H. pylori* подтвердила свою эффективность в предотвращении РЖ в экспериментах на мышах и монгольских песчанках [185,186].

**Положение 2.** *Helicobacter pylori* оказывает прямое мутагенное действие в эксперименте на лабораторных животных и клеточных культурах.

**Уровень доказательности: не определяемый. Степень рекомендаций: С.**

*H. pylori* оказывает прямой мутагенный эффект у мышей [187, 188], он связан с длительностью инфицирования и полом [189]. Сообщают о генетической нестабильности ядерной и митохондриальной ДНК в инфицированных культурах клеток слизистой желудка [190, 191]. *H. pylori* является причиной пренеопластических поражений и рака в экспериментальных моделях *in vivo*, что свидетельствует о причинной роли этой инфекции в каскаде, приводящем к раку желудка. Наиболее важным карциногенным фактором *H. pylori* может быть CagA, вводимый бактерией в клетки желудочного эпителия. Недавно в исследовании на мышах было показано, что трансгенная экспрессия CagA приводит к карциноме при отсутствии сопутствующего гастрита, что указывает на CagA как бактериальный онкоген [192].

Однако, на данный момент отсутствует подтверждение таких данных у человека, поскольку трансгенная экспрессия CagA выглядит слишком искусственно для экстраполяции на ситуацию с людьми.

**Положение 3.** Риск развития рака желудка определяется вирулентностью микроорганизмов, но в данное время отсутствуют специфические маркеры вирулентности, которые могут быть использованы для клинической практики.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: А.**

Среди факторов патогенности бактерий, которые повышают риск рака желудка, наиболее важны CagA и VacA с большим отрывом от других [75,193,194].

Онкогенный потенциал факторов вирулентности бактерий связан с выраженным полиморфизмом CagA и VacA [195–197]. Повторяемая последовательность EPIYA делает возможной дифференциацию между CagA-положительными штаммами Востока и Запада, притом показана более высокая вирулентность «восточных» штаммов. Важность географической варибельности онкогенного потенциала вирулентности бактерий отображает различие в показателях заболеваемости РЖ [198,199].

**Положение 4.** Риск развития РЖ зависит от генотипа, однако в настоящий момент не существует специфических маркеров, которые можно было бы рекомендовать для клинической практики.

**Уровень доказательности: 1b. Степень рекомендаций: А.**

Значение семейного риска, запускаемого наличием инфекции *H. pylori* хорошо известно [200] он обусловлен полиморфизмом генотипов цитокинового пула. Впервые полиморфизм, ведущий к увеличению риска атрофии и рака желудка был обнаружен для IL-1v. С того времени подобные данные получены для фактора некроза опухоли (TNF $\beta$ ), IL-8, IL-10, интерферона  $\gamma$  [201–203].

Исследования различий между географическими регионами показали колебания в широких пределах ОШ рака желудка, что связано с нарушением экспрессии генов определенных цитокиновых гаплотипов [204–206].

Кроме того, полиморфизм иммунорегулирующих генов, включая паттерн распознающих факторов, которые инициируют иммунную систему, также связан с повышенным риском рака желудка [207].

**Положение 5.** Воздействие внешней среды рассматривается в качестве второстепенных факторов риска по отношению к инфицированию *H. pylori*.

**Уровень доказательности: 1a. Степень рекомендаций: А.**

В патогенезе РЖ в различной степени играют роль многочисленные пищевые факторы и элементы окружающей среды. К ним относятся нитросоединения, избыточное содержание натрия и соли в пище, табакокурение, алкоголь, и др. [208–213]. Для курения доказана сильная связь с риском развития аденокарциномы кардиального отдела желудка, напротив, связь с некардиальным раком менее выраженная [212]. Однако большинство исследований этих факторов риска не учитывала наличия или отсутствия хеликобактерной инфекции.

Некоторым пищевым веществам приписывается защитное действие (в той или иной степени) против рака желудка, однако проспективных доказательств этому мало [214–215]. Важнейшей информацией, полученной в недавнем европейском исследовании было то, что эффект всех пищевых факторов сильно зависит от наличия инфекции *H. pylori*, и при ее отсутствии ее вклад пищевых факторов слабо выражен [216–217].

В октябре 2009 г. Международное агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer)

которое является структурой ВОЗ, классифицировало уксусный альдегид, в т.ч. эндогенно образованный из алкогольных напитков, к I группе человеческих канцерогенов. Это соединение содержится в алкогольных напитках и эндогенно генерируется при метаболизме алкоголя. Ацетальдегид также связан с инфекцией *H. pylori* как важный канцероген, особенно у пациентов с атрофическим гастритом [218].

Регулярный прием НПВП может быть полезным в предотвращении рака желудка. Существуют определенные доказательства этого для пациентов с язвами желудка, особенно инфицированных *H. pylori*.

Постоянный прием аспирина сочетался со снижением риска развития некардиального рака желудка по данным недавнего мета-анализа, особенно у лиц европеоидной расы [219].

**Положение 6.** Гистопатологические изменения на морфологическом уровне указывают:

1. Риск развития рака желудка низок при отсутствии активного хронического гастрита;
2. Обширность и тяжесть гастрита наряду с атрофией и кишечной метаплазией имеет положительную связь с раком желудка.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций А.**

РЖ является многоэтапным и мультифакторным заболеванием. Хеликобактерная инфекция является наиболее важным фактором патогенеза хронического гастрита [42,43,220], и необходимым фактором у 71–95% пациентов с раком желудка [84]. *H. pylori* индуцирует хронический активный гастрит у всех инфицированных [221]. У пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом с преимущественным поражением тела желудка риск рака желудка существенно выше [222]. Данные проспективных исследований указывают на многократное увеличение риска развития РЖ у *H. pylori*-инфицированных пациентов: с атрофией и КМ (в 5–6 раз), пангастритом (в 15 раз) преимущественным гастритом тела желудка (в 34 раза) [223]. Кишечная метаплазия и атрофия являются индикаторами повышенного риска злокачественной трансформации и служат предраковыми маркерами [224]. КМ в результате *H. pylori*-инфекции и атрофического гастрита [225] является частой находкой в желудке человека и связана с повышенным риском рака [226, 227]. Развитию аденокарциномы кишечного типа, как правило, предшествуют либо сопутствуют метапластические изменения, тогда как диффузный тип рака желудка возникает на фоне слизистой без метаплазии. Однако иногда регистрируются случаи развития аденокарциномы кишечного типа из слизистой без КМ [228].

Менее 1% случаев развития аденокарциномы являются проявлениями наследственного диффузного РЖ. Это аутосомно-доминантное состояние не связано с хеликобактерной инфекцией и гастритом. Риск развития РЖ при мутации CDH-1 гена в течение жизни у мужчин составляет 40–70%, у женщин — 60–80% [229–232].

**Положение 7:** механизмы на функциональном уровне указывают:

1. Атрофический гастрит тела желудка приводит к гипохлоридрии;
2. Гипохлоридрия создает условия для избыточного роста нехеликобактерных микроорганизмов в желуд-

ке, продукты метаболизма которых обладают канцерогенным потенциалом.

**Уровень доказательности: 2с. Степень рекомендаций А**

Существуют прямые и не прямые доказательства атрофического гастрита тела желудка как причины гипохлоридрии [238]. У пациентов с гипохлоридрией происходит избыточный рост в просвете желудка организмов слюнного (флора слюны) и кишечного типа. Исследования, где с контролем сравнивали лиц, получающих блокаторы кислотопродукции либо перенесших ваготомию, подтверждают, что гипохлоридрия приводит к избыточному росту бактерий. Некоторые из этих организмов восстанавливают нитраты до нитритов, приводя к повышенному содержанию последних в просвете желудка. Нитрозирующие бактерии присутствуют в просвете желудка и способны генерировать потенциально канцерогенные N-нитрозоамины и активные формы кислорода [234–240].

Чрезмерный рост различных видов бактерий, сосуществующих с *H. pylori*, отмечается при гипохлоридрии и фармакологическом угнетении кислотопродукции [241–242].

В желудке при гипохлоридрии значительно снижались концентрации естественного антиоксиданта (скавенджера свободного кислорода) — аскорбиновой кислоты, вплоть до полного ее отсутствия. Аскорбиновая кислота связывает канцерогенные N-нитрозоамины и активные формы кислорода. Она концентрируется в слизистой желудка и в здоровом желудке ее содержание в просвете выше, чем в плазме, причем наличие *H. pylori*-инфекции приводит к его значительному снижению, вплоть до 0 при развитии ахлоридрии [243–249].

**Положение 8:** эрадикация *H. pylori* устраняет воспалительный ответ (реакцию) и замедляет (может остановить) прогрессию атрофии. В отдельных случаях отмечается регрессия атрофии слизистой.

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций А.**

В условиях отсутствия пренеопластических состояний успешная эрадикация восстанавливает воспалительную слизистую желудка до нормы. Активный воспалительный процесс, характеризующийся полиморфноклеточной инфильтрацией слизистой оболочки, обычно устраняется уже в течение первых 4 недель, однако хроническое воспаление с лимфоцитарной инфильтрацией может персистировать до года [250].

Изменения, связанные с атрофией также регрессируют в определенной мере, однако опубликованные данные противоречивы [46,251,252]. Данные ограничены, прежде всего, вследствие ограниченного числа биопсийных образцов, что может привести к предвзятой оценке. По данным недавно проведенного метаанализа, реверсия атрофии наблюдалась только в теле желудка и практически никогда в антральном отделе. Одногласно опровергается возможность обратного развития при возникновении кишечной метаплазии (КМ) [46,250,251,253–266].

**Положение 9:** существуют строгие убедительные доказательства, что эрадикация НР снижает риск развития рака желудка.

**Уровень доказательности: 1с. Степень рекомендаций А.**

Первоначально положение о целесообразности эрадикации *H. pylori* с целью снижения риска развития рака желудка было высказано на основе эпидемиологических и интервенционных исследованиях на животных и наблюда-

тельных исследований на людях [42]. Позже в рандомизированных контролируемых исследованиях подтверждено благоприятный эффект эрадикации *H. pylori* в отношении пренеопластических состояний [43,44,180] и в качестве средства первичной и вторичной профилактики рака желудка [45, 267]. Более того, несколько важных когортных исследований подтвердили положительный эффект эрадикации *H. pylori* в превенции рака желудка [182,184,223,268–272], связанные с этим аспекты были критически оценены в метаанализах [183,251] и обзорах [252,273].

**Положение 10:** риск развития рака желудка может быть более эффективно снижен путем эрадикации НР до развития пренеопластических состояний.

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций А.**

Ряд когортных исследований и недавний метаанализ сообщают о сниженном риске развития рака желудка после проведенной эрадикации *H. pylori* [183]. В одном исследовании существенное снижение частоты рака желудка после лечения показано только для группы без пренеопластических состояний/поражений [45]. Ранняя эрадикация *H. pylori* предотвращает рак желудка у пациентов с пептическими язвами [182,272]. При более выраженных (далеко зашедших) пренеопластических состояниях, вероятно, развитие рака желудка уже невозможно [172,274], однако выяснить четко «точку невозврата» до сих пор не удалось.

**Положение 11:** профилактическая эрадикация экономически оправдана (*cost-effective*) в определенных сообществах с высоким уровнем заболеваемости раком желудка.

**Уровень доказательности: 3. Степень рекомендаций В.**

Заболеваемость РЖ значительно отличается в различных популяциях, что характерно и для распространенности инфицирования *H. pylori* среди детей и взрослых [275]. Поэтому, когда выбирают стратегию эрадикации *H. pylori*, различия в вирулентности бактерии должны учитываться наряду с картиной общей миграции населения и доступными ресурсами здравоохранения.

Скрининг взрослого населения в Китае на наличие *H. pylori* позволяет предотвратить один случай рака желудка из каждых 4–6 случаев [276]. В определенных популяциях с особенно высоким риском рака желудка (например, после резекции раннего рака желудка) эрадикация *H. pylori* необходима для предотвращения последующего рака и экономии средств [277]. Ранняя, один раз в жизни, эрадикация, менее затратная, по сравнению со стратегией наблюдения. Тем не менее, при таком подходе следует учитывать также риск реинфекции, потенциал возможности выявления раннего РЖ и время вмешательства [278]. Эрадикация *H. pylori* с целью предотвращения рака желудка экономически целесообразна в определенных сообществах с высоким уровнем заболеваемости РЖ.

**Положение 12:** применение эрадикации *H. pylori* обеспечивает дополнительные клинические и финансовые преимущества в дополнение к предотвращению рака желудка.

**Уровень доказательности: варьирует в зависимости от нозологической формы (1а–4). Степень рекомендаций А.**

Как указано в разделе показаний, эрадикация *H. pylori* обеспечивает дополнительные клинические и финансовые преимущества в дополнение к предотвращению рака желудка.

Эрадикация предотвращает развитие индуцированных *H. pylori* пептических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки [279]. Прием аспирина пациентами с гастроинтестинальными факторами риска часто не сопровождается приемом гастропротективных средств и повышает риск повреждений слизистой в присутствии *H. pylori* [280]. Более того, поскольку профилактическая эрадикация снижает риск приема аспирина, предупреждает возможное взаимодействие между ИПП и антиагреггантными препаратами [281]. Эрадикация *H. pylori* снижает риск функциональной диспепсии и предупреждает образование MALT-лимфомы. Железодефицитная анемия, ИТП, лимфоцитарный гастрит, болезнь Менетрие, также могут быть предотвращены путем эрадикации *H. pylori*. И, наконец, эрадикация *H. pylori* приводит к излечению гастрита (МКБ-10) и может предотвращать распространение *H. pylori* инфекции в популяции, что в итоге существенно снижает расходы, связанные с лечением *H. pylori*-ассоциированной патологии. Проспективное исследование показало, что общественная стратегия «тестируй и лечи» (*test-and-treat*) в условиях развитой страны окупается в пределах 10 лет [282,284].

**Положение 13:** стратегия «проводи скрининг и лечи» («*screen-and-treat*») *H. pylori* должна быть исследована для сообществ с высокой заболеваемостью РЖ.

**Уровень доказательности: 2с. Степень рекомендаций А.**

Скрининг населения, вероятно, является лучшим выбором первичной профилактики РЖ. Однако существуют большие различия в эпидемиологии РЖ в различных популяциях, обусловленные различной вирулентностью *H. pylori* и пищевыми факторами [199,217,285]. Азиатско-Тихоокеанский консенсус [172] уже рекомендовал стратегию эрадикации *H. pylori* в популяциях с высоким риском рака желудка. Этот подход должен рассматриваться и в других регионах мира, с высокой риском РЖ, в том числе и в Европе.

**Положение 14:** валидированные серологические тесты на *H. pylori* и маркеры атрофии (например, пепсиногены) являются наиболее приемлемыми неинвазивными тестами, для выявления лиц с высоким риском развития РЖ.

**Уровень доказательности: 1а. Степень рекомендаций В.**

Определение сывороточного пепсиногена I дает возможность выявлять тяжелые пренеопластические состояния (например, выраженную атрофию), и может рассматриваться как скрининговый тест для РЖ [286]. Большинство случаев РЖ, выявленных с помощью пепсиногенового метода в Японии были ранними бессимптомными образованиями, ограниченными слизистой оболочкой, и хорошо подходили для эндоскопического лечения [287,288].

Серологический скрининг пригоден для клинического использования в странах с относительно низкой частотой рака желудка, поскольку дает возможность эндоскопического мониторинга случаев, где нарушенный серологический профиль может свидетельствовать об атрофическом гастрите [289]. Валидированные для данного региона серологические тесты на *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиногены) в совокупности являются лучшими неинвазивными тестами для выявления лиц с высоким риском РЖ. Определение пепсиногена в сочетании с серодиагностикой *H. pylori* признается наиболее достоверным неинвазивным тестом по выявлению лиц с высоким риском РЖ. У лиц с тяжелой атрофией слизистой желудка, у которых *H. pylori*

исчезла и которые, стали серологически отрицательными в отношении *H. pylori*, риск развития РЖ особенно высок.

Сочетание хеликобактерной инфекции и атрофического гастрита по данным серологического обследования пригодно для идентификации группы высокого риска РЖ.

**Положение 15:** стратификация риска среди пациентов с предзлокачественными состояниями желудка целесообразна и должна основываться на тяжести и локализации поражения.

**Степень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: B.**

Пациенты с предраковыми изменениями слизистой желудка имеют повышенный риск развития РЖ [274]. Эрадикация *H. pylori* потенциально может предотвратить РЖ. Однако недавние сообщения после длительного наблюдения наводят на мысль, что эрадикация *H. pylori* не может предотвратить развитие рака желудка у всех инфицированных пациентов, особенно, если пренеопластические изменения уже возникли до эрадикации [45]. Поэтому стратификация риска среди пациентов с предзлокачественными состояниями желудка целесообразна и должна основываться на тяжести и локализации поражения.

Система оценки стадии гастрита *OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment)* обеспечивает информацию, которая помогает определить потенциальный клинико-патологический исход гастрита, в частности, вероятность прогрессии в рак желудка. Поэтому внедрение этой системы может быть полезно в работе с пациентами. Согласно стадии по системе *OLGA* и с учетом *H. pylori*-статуса можно с высокой достоверностью стратифицировать и дифференцировать подходы соответственно риску развития РЖ. Это продемонстрировано для разных популяций с различным риском рака желудка [290–292]. Недавно предложена система гистологического установления степени/стадии поражения *OLGIM (operative link for gastric intestinal metaplasia)*, которая продемонстрировала подобное значение. В этой гистологической системе кишечная метаплазия использована в качестве пренеопластического маркера вместо атрофии [298].

**Положение 16:** эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка рассматриваться в следующих случаях:

- родственники первой степени родства членов семей пациентов, которым установлен диагноз рака желудка;
- пациенты с ранее выявленными новообразованиями в желудке, пролеченных путем эндоскопических вмешательств либо субтотальной резекции желудка;
- пациенты с повышенным риском гастрита: тяжелый пангастрит, гастрит с преимущественным поражением тела желудка, тяжелая атрофия;
- пациенты, получающие препараты, угнетающие кислотопродукцию, в течение 1 года и более;
- пациенты, находящиеся под воздействием факторов внешней среды, резко повышающих риск рака желудка (интенсивные курительщики, длительная экспозиция к пыли, углю, кварцу, цементу, рабочие карьеров и др.);
- *H. pylori*-положительные пациенты, испытывающие страх заболеть раком желудка.

**Степень доказательности: от 1 до 4. Степень рекомендаций: A.**

Эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка должна проводиться у пациентов высокого риска. Родственники первой степени родства членов семей

пациентов, которым установлен диагноз рака желудка, имеют высокий риск [294] — у них риск развития РЖ увеличивается в 2–3 раза [295–300], если РЖ выявлен более чем у одного родственника первой степени — риск возрастает в 10 раз. Пациентам с мутацией CDH-1 должна быть предложена консультация врача-генетика и профилактическая гастрэктомия [301–307].

У пациентов с высоким риском имеются абсолютные показания к эрадикационной терапии, однако наблюдение также необходимо. Высокий риск имеется у пациентов, которые в прошлом перенесли операции на желудке, имели неоплазии желудка (MALT-лимфома, аденома, рак), имеют пангастрит, гастрит с преимущественным поражением тела желудка и в сочетании с кишечной метаплазией и атрофией [308–311].

В группу риска также входят пациенты, получающие ингибиторы желудочной секреции в течение 1 года и те которым такое лечение будет проводиться [312]. Пациенты, подвергающиеся действию одного или более факторов окружающей среды, которые способствуют развитию РЖ (курение, пыль, уголь, кварц, цемент, рабочие карьеров) равно как и проживающие в географических зонах с высоким уровнем заболеваемости РЖ, должны пройти эрадикационную терапию [172,313,314].

И в завершение: *H. pylori*-положительные пациенты, испытывающие страх заболеть РЖ, должны получить эрадикационную терапию.

**Положение 17:** эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка должна проводиться в популяциях с высоким риском.

**Уровень доказательности: 1с. Степень рекомендаций: A.**

*H. pylori* является необходимым, но не достаточным условием возникновения РЖ. В недавнем руководстве рекомендуется популяционный скрининг и лечение инфекции *H. pylori* в регионах с высоким риском РЖ [172]. Такая стратегия выглядит экономически оправданной, если частота возникновения рака желудка высока, и наиболее эффективна при проведении до развития атрофии. Эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка должна проводиться в популяциях с высоким риском.

**Положение 18:** факторы, которые следует учитывать при разработке стратегии профилактики РЖ:

- уровень заболеваемости РЖ в целевой популяции;
- вероятная динамика заболеваемости РЖ в будущем, если вмешательство не будет проводиться;
- доступность первичного медицинского звена и другие соображения логистики;
- вероятный комплаенс со стороны целевой популяции;
- доступность финансирования;
- возможность проводить повторное тестирование, а также повторное лечение при неудаче эрадикации.

**Уровень доказательности: не применимо. Степень рекомендаций: A.**

Различные факторы должны приниматься во внимание при идентификации популяции, для которой планируется профилактическая стратегия. Важной характеристикой является заболеваемость РЖ в целевой популяции [199] должен учитываться вероятный тренд заболеваемости в будущем, если ничего не делать, общая доступность первичной медицинской помощи и другие соображения логистики, например, финансирование [315–317].

Вероятный комплаенс целевой популяции является другим фактором, который должен приниматься во внимание. Реинфекция *H. pylori* после эрадикации в развитых странах встречается редко, однако в развивающихся странах она более часта — около 13%. Поэтому необходимость повторного тестирования и повторного лечения в случае неудачи эрадикации или реинфекции должны учитываться в превентивной стратегии [318].

**Положение 19.** Комбинация антибиотиков должна избираться с учетом и в соответствии с местными данными об антибиотикорезистентности *H. pylori*.

**Уровень доказательности: 2b. Степень рекомендаций: B.**

Антибиотикорезистентность является наиболее важным фактором, ответственным за снижение частоты успеха эрадикации *H. pylori* [319,320]. Локальный надзор за антибиотикорезистентностью *H. pylori* необходим, и комбинация антибиотиков для лечения должна избираться. Выбор схемы эрадикационного лечения должен в обязательном порядке учитывать местные особенности устойчивости к антибиотикам. Существует насущная необходимость разработки широкого спектра эффективных схем эрадикационной терапии.

**Положение 20:** вакцинация могла бы быть лучшим вариантом элиминации *H. pylori* в популяции, однако ее разработка требует значительных усилий и средств.

**Уровень доказательности: 4. Степень рекомендаций: A.**

Популяционная распространенность *H. pylori* в разных регионах Земли, по данным 2010, составляла от 7% до 87%, в европейских странах в среднем она составляет около 30%, однако необходимо учитывать интенсивные иммиграционные процессы [321]. Стратегия вакцинации могла бы быть лучшим выбором для элиминации *H. pylori* из популяции. Вакцинация против *H. pylori* у животных осуществима как для профилактики, так и для лечения. Ее потенциал у

людей требует дальнейших исследований [323,324], для этого необходимо сосредоточить большие усилия.

**Положение 21:**

1. Преднеопластические состояния подлежат эндоскопическому мониторингу.

2. Для определения корректных временных характеристик (периодичности и длительности эндоскопического контроля) требуются проспективные исследования.

**Уровень доказательности: 2c. Степень рекомендаций: A.**

Пациенты с состояниями высокого риска, такими как атрофический гастрит и кишечная метаплазия имеют повышенный риск развития РЖ [17,223,325]. В случае таких поражений рекомендовано проведение эндоскопического контроля, обоснование периодичности которого, впрочем, требует оценки в проспективных исследованиях.

• У больных с пренеопластическими заболеваниями целесообразность проведения эндоскопического мониторинга рассматривается в следующих случаях:

- при установлении достоверного диагноза пернициозной анемии с гистологическим подтверждением аутоиммунного атрофического гастрита типа А;
- при наличии гистологических или серологических признаков тотального или субтотального атрофического гастрита с гипо- или ахлоргидрией;
- при выявлении/оперативном удалении аденомы (аденом) желудка;

• При выявлении выраженной атрофии эндоскопический регулярный мониторинг должен рассматриваться в случаях атрофии от умеренной до тяжелой с периодичностью 2–3 года, и с периодичностью 3–6 мес. в случаях дисплазии.

Ключевые аспекты стратегии предотвращения РЖ связанные с применением профилактической эрадикации *HP* приведены в таблице 4.

**Таблица 4.** Хроническая хеликобактерная инфекция как фактор риска развития рака желудка — ключевые положения для разработки стратегии профилактики рака желудка

Положение	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Инфекция <i>H.pylori</i> является наиболее значимым (устойчивым) фактором риска рака желудка. Ее эрадикация является наиболее перспективным методом снижения заболеваемости раком желудка.	1a	A
Воздействие внешней среды рассматривается в качестве второстепенных факторов риска по отношению к инфицированию <i>H.pylori</i> .	1a	A
Эрадикация <i>H.pylori</i> устраняет воспалительный ответ (реакцию) и замедляет (может остановить) прогрессию атрофии. В отдельных случаях отмечена реверсия атрофии слизистой.	1a	A
Существуют строгие убедительные доказательства, что эрадикация <i>H.pylori</i> снижает риск развития рака желудка.	1c	A
Риск развития рака желудка может быть более эффективно снижен путем эрадикации <i>H.pylori</i> до развития пренеопластических состояний.	1a	A
Профилактическая эрадикация экономически оправдана ( <i>cost-effective</i> ) в определенных сообществах с высоким уровнем заболеваемости раком желудка.	3	B
Применение эрадикации <i>H.pylori</i> обеспечивает дополнительные клинические и финансовые преимущества в дополнение к предотвращению рака желудка.	Зависимо от заболевания (1a-4)	A
Стратегия «проводи скрининг и лечи» (« <i>screen-and-treat</i> ») <i>H.pylori</i> должна быть исследована для сообществ с высокой заболеваемостью РЖ.	2c	A
Валидированные серологические тесты на <i>H.pylori</i> и маркеры атрофии (напр. пепсиногены) являются наиболее приемлемыми неинвазивными тестами, для выявления лиц с высоким риском развития РЖ.	1a	B
Эрадикация <i>H.pylori</i> с целью профилактики рака желудка должна проводиться в популяциях с высоким риском.	1c	A
а) Преднеопластические состояния подлежат эндоскопическому мониторингу.		
б) Для определения корректных временных характеристик (периодичности и длительности эндоскопического контроля) требуются проспективные исследования.	2c	A



## Литература

- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. (1997) Current European concepts in the management of *helicobacter pylori* infection—the Maastricht consensus report. The European *helicobacter pylori* study group (EHPSG). Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 9: 1–2
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. (2002) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther. 16: 167–180
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. (2007) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 56: 772–781
- Howden C.W., Hunt R.H. (1998) Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on practice Parameters of the American College of gastroenterology. Am. J. Gastroenterol. 93: 2330–2338
- Vaira D., Malfertheiner P., Megraud F. et al. (1999) Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new noninvasive antigen-based assay. HpSA European study group. Lancet. 354: 30–33
- Chiba N., Van Zanten S.J., Sinclair P. et al. (2002) Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. BMJ. 324: 1012–1016
- Moayyedi P., Axon A.T. (1999) The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 94: 3122–3125
- Ikenberry S.O., Harrison M.E., Lichtenstein D. et al. (2007) The role of endoscopy in dyspepsia. Gastrointest. Endosc. 66: 1071–1075
- Niv Y., Niv G., Koren R. (2004) 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the elderly. Dig. Dis. Sci. 49: 1840–1844
- Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., et al. (2003) An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. Am. J. Gastroenterol. 98: 2621–2626
- Harvey R.F., Lane J.A., Nair P. et al. (2010) Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations — the Bristol *Helicobacter* Project. Aliment. Pharmacol. Ther. 32: 394–400
- Maconi G., Sainaghi M., Molteni M. et al. (2009) Predictors of long-term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication—a 7-year follow-up study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 21: 387–393
- Moayyedi P. (2007) The health economics of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 21: 347–361
- Gwee K.A., Teng L., Wong R.K. et al. (2009) The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 21: 417–424
- Jin X., Li Y.M. (2007) Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter*. 12: 541–546
- El-Omar E.M., Oien K., El-Nujumi A. et al. (1997) *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology. 113: 15–24
- De Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al. (2008) Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology. 134: 945–952
- Cullen D., Hawkey G., Greenwood D. et al. (2008) *H. pylori* and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter*. 13: 352–360
- O'Connor H.J. (1999) Review article: *helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease—clinical implications and management. Aliment. Pharmacol. Ther. 13: 117–127
- Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. (2007) Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 5: 1413–1417
- Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y. et al. (2010) Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 105: 1007–1013
- Moayyedi P., Bardhan C., Young L. et al. (2001) *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 121: 1120–1126
- Qian B., Shijie M., Shang L. et al. (2011) Effect of *H. pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 16: 255–265
- Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. (2000) Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. Gastroenterology. 118: 661–669
- Di Mario F., Ingegnoli A., Dal Bo N. et al. (2004) Early epigastric pain after PPI administration: exacerbation of *Helicobacter pylori* corpus gastritis? *Helicobacter*. 9: 92–94
- Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. (2002) Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet. 359: 14–22
- Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. (1997) Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet. 350: 975–979
- Chan F.K., To K.F., Wu J.C. et al. (2002) Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet. 359: 9–13
- de Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F. et al. (2007) Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastrooduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 12: 477–485
- Lai K.C., Lau C.S., Ip W.Y. et al. (2003) Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastrooduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment. Pharmacol. Ther. 17: 799–805
- Hawkey C.J., Tulassay Z., Szczepanski L. et al. (1998) Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* Eradication for Lesion Prevention. Lancet. 352: 1016–1021
- Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. et al. (2005) Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment. Pharmacol. Ther. 21: 1411–1418
- Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al. (2001) Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N. Engl. J. Med. 344: 967–973
- Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M. et al. (2002) Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N. Engl. J. Med. 346: 2033–2038
- Chan F., Ching J., Suen B. et al. (2011) *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study (abstr). Gastroenterology. 140: 173–174
- Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis G.F. et al. (2000) Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut. 46: 615–621
- Lundell L., Havu N., Miettinen P. et al. (2006) Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. Aliment. Pharmacol. Ther. 23: 639–647
- Moayyedi P., Wason C., Peacock R. et al. (2000) Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter*. 5: 206–214
- Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al. (1996) Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N. Engl. J. Med. 334: 1018–1022
- Hagiwara T., Mukaisho K., Nakayama T. et al. (2011) Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. Gut. 60: 624–630
- Fox J.G., Kuipers E.J. (2011) Long-term proton pump inhibitor administration, *H. pylori* and gastric cancer: lessons from the gerbil. Gut. 60: 567–568
- Malfertheiner P., Sipponen P., Naumann M. et al. (2005) *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. Am. J. Gastroenterol. 100: 2100–2115
- Correa P., Fontham E.T., Bravo J.C. et al. (2000) Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. J. Natl. Cancer. Inst. 92: 1881–1888
- Leung W.K., Lin S.R., Ching J.Y. et al. (2004) Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. Gut. 53: 124–129
- Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al. (2004) *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 291: 187–194
- Wang J., Xu L., Shi R. et al. (2011) Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Digestion. 83: 253–260

47. Wotherspoon A.C., Dogliani C., Diss T.C. et al. (1993) Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 342: 575–577
48. Chen L.T., Lin J.T., Tai J.J. et al. (2005) Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 97: 1345–1353
49. Stathis A., Chini C., Bertoni F. et al. (2009) Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann. Oncol.* 20: 1086–1093
50. Wundisch T., Thiede C., Morgner A. et al. (2005) Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J. Clin. Oncol.* 23: 8018–8024
51. Ruskone-Fourmestraux A., Fischbach W., Aleman B.M. et al. (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 60: 747–758
52. Qu X.H., Huang X.L., Xiong P. et al. (2010) Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 16: 886–896
53. Muhsen K., Cohen D. (2008) *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 13: 323–340
54. Pellicano R., Franceschi F., Saracco G. et al. (2009) *Helicobacters* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 14: 58–68
55. Arnold D.M., Bernotas A., Nazi I. et al. (2009) Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica*. 94: 850–856
56. George J.N. (2009) Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 94: 759–762
57. Palm F., Urbanek C., Grau A. (2009) Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 7: 146–152
58. Charlett A., Dobbs R.J., Dobbs S.M. et al. (2009) Blood profile holds clues to role of infection in a premonitory state for idiopathic parkinsonism and of gastrointestinal infection in established disease. *Gut Pathog.* 1: 20
59. Kountouras J., Boziki M., Gavalas E. et al. (2009) Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J. Neurol.* 256: 758–767
60. Franceschi F., Navarese E.P., Mollo R. et al. (2009) *Helicobacter pylori* and atherosclerosis. A review of the literature. *Recenti. Prog. Med.* 100: 91–96
61. Longo-Mbenza B. (2009) *Helicobacter pylori* and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? *Int. J. Cardiol.* 135: 76–76
62. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. (2009) Chronic infections and atherosclerosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 37: 44–48
63. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al. (2009) CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinic-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis*. 202: 535–542
64. Chen Y., Blaser M.J. (2007) Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch. Intern. Med.* 167: 821–827
65. Fullerton D., Britton J.R., Lewis S.A. et al. (2009) *Helicobacter pylori* and lung function, asthma, atopy and allergic disease: a population-based cross-sectional study in adults. *Int. J. Epidemiol.* 38: 419–426
66. Ioannou G.N., Weiss N.S., Kearney D.J. (2005) Is *Helicobacter pylori* seropositivity related to body mass index in the United States? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21: 765–772
67. Lahner E., Annibale B., Delle F.G. (2009) Systematic review: *helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29: 379–386
68. Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M. et al. (2011) The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*. 16: 124–130
69. Pierantozzi M., Pietroiusti A., Brusa L. et al. (2006) *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology*. 66: 1824–1829
70. Wroblewski L., Peek R., Wilson K. (2010) *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin. Microbiol. Rev.* 4: 713–739
71. Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al. (2008) Clinical relevance of *H. pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 135: 91–99
72. Schmidt H., Ha D., Tayler E. et al. (2011) Variation in human genetic polymorphisms, their association with *H. pylori* acquisition and gastric cancer in a multi-ethnic country. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 26: 1725–1732
73. Gao L., Nieters A., Brenner H. (2009) Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 12: 1658–1667
74. Snaith A., El-Omar E. (2008) *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 4: 577–585
75. Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P. et al. (2002) *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 1680–1687
76. Gisbert J.P., Pajares J.M. (2004) Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a critical review. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20: 1001–1017
77. Gisbert J.P., de la M.F., Abaira V. (2006) Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 101: 1921–1930
78. Deguchi R., Matsushima M., Suzuki T. et al. (2009) Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy. *J. Gastroenterol.* 44: 713–716
79. Shimoyama T., Kato C., Kodama M. et al. (2009) Applicability of a monoclonal antibody-based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Jpn. J. Infect. Dis.* 62: 225–227
80. Calvet X., Lario S., Ramirez-Lazaro M.J. et al. (2010) Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter*. 15: 201–205
81. Schwarzer A., Lottspeich C., Russmann H. et al. (2007) Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 26: 475–480
82. Feldman R.A., Deeks J.J., Evans S.J. (1995) Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14: 428–433
83. Fauchere R.A., Charlier-Bret N., Courillon-Mallet A. et al. (2011) Evaluation comparative de 29 trousses commercialises pour le diagnostic serologique de l'infection par *Helicobacter pylori*: etude multicentrique du Groupe d'etude Francais des *Helicobacters* (GEFH). *Feuille de Biologie*. 298: 25–32
84. Ekstrom A.M., Held M., Hansson L.E. et al. (2001) *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 121: 784–791
85. Lehours P., Ruskone-Fourmestraux A., Lavergne A. et al. (2003) Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am. J. Gastroenterol.* 98: 291–295
86. Kokkola A., Rautelin H., Puolakkainen P. et al. (1998) Positive result by serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis. *J. Clin. Microbiol.* 36: 1808–1810
87. Miki K., Ichinose M., Ishikawa K.B. et al. (1993) Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 84: 1086–1090
88. Levine A., Shevah O., Shabat-Sehayek V. et al. (2004) Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20: 117–122
89. Ozturk E., Yesilova Z., Ilgan S. et al. (2009) Performance of acidified 14C-urea capsule breath test during pantoprazole and ranitidine treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24: 1248–1251
90. Erzün Y., Altun S., Dobrucali A. et al. (2005) Evaluation of two enzyme immunoassays for detecting *Helicobacter pylori* in stool specimens of dyspeptic patients after eradication therapy. *J. Med. Microbiol.* 54: 863–866
91. Asfeldt A.M., Lochen M.L., Straume B. et al. (2004) Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 39: 1073–1077
92. Graham D.Y., Opekun A.R., Hammoud F. et al. (2003) Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* 98: 1005–1009
93. Shirin H., Levine A., Shevah O. et al. (2005) Eradication of *Helicobacter pylori* can be accurately confirmed 14 days after termination of triple therapy using a high-dose citric acid-based 13C urea breath test. *Digestion*. 71: 208–212
94. Gisbert J.P., Pajares J.M. (2005) 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Liver Dis.* 37: 899–906
95. Graham D.Y., Opekun A.R., Jogi M. et al. (2004) False negative urea breath tests with H<sub>2</sub>-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter*. 9: 17–27
96. Fischbach L., Evans E.L. (2007) Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26: 343–357

97. Megraud F. (2007) *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut*. 56: 1502
98. Wenzhen Y., Yumin L., Quanlin G. et al. (2010) Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern. Med.* 49: 1103–1109
99. Oleastro M., Menard A., Santos A. et al. (2003) Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 41: 397–402
100. Cambau E., Allerheiligen V., Coulon C. et al. (2009) Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 47: 3600–3607
101. Glocker E., Kist M. (2004) Rapid detection of point mutations in the *gyrA* gene of *Helicobacter pylori* conferring resistance to ciprofloxacin by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR approach. *J. Clin. Microbiol.* 42: 2241–2246
102. Woo H.Y., Park D.I., Park H. et al. (2009) Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter*. 14: 22–28
103. Vecsei A., Innerhofer A., Binder C. et al. (2010) Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8: 309–312
104. Kawai T., Yamagishi T., Yagi K. et al. (2008) Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23: 171–174
105. De Francesco V., Zullo A., Ierardi E. et al. (2010) Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *J. Antimicrob. Chemother.* 65: 327–332
106. Megraud F., Lehours P. (2007) *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Rev.* 20: 280–322
107. Glupczynski Y., Broutet N., Cantagrel A. et al. (2002) Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21: 549–552
108. Gatta L., Vakil N., Leandro G. et al. (2009) Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am. J. Gastroenterol.* 104: 3069–3079
109. Graham D.Y., Fischbach L. (2010) *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 59: 1143–1153
110. Gisbert J.P., Calvet X., O'Connor A. et al. (2010) Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J. Clin. Gastroenterol.* 44: 313–325
111. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. (2007) Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146: 556–563
112. Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y. et al. (2009) Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 14: 109–118
113. Gisbert J.P., Calvet X. (2011) Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34: 604–617
114. Laine L., Hunt R., El-Zimaity H. et al. (2003) Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrates, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients. *Am. J. Gastroenterol.* 98: 562–567
115. O'Morain C., Borody T., Farley A. et al. (2003) Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrates, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17: 415–420
116. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. (2011) *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 377: 905–913
117. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. (2001) European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20: 820–823
118. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. (2008–2009) Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe. (in press)
119. EMEA (2004) Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. European Medicines Evaluation Agency. (London).
120. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. (2002) Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16: 1149–1156
121. Padol S., Yuan Y., Thabane M., et al. (2006) The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 101: 1467–75
122. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N. (2007) Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26: 693–703
123. Villoria A. (2008) Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol. Hepatol.* 31: 546–7
124. Calvet X., Garcia N., Lopez T. et al. (2000) A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 14: 603–9
125. Ford A., Moayyedi P. (2003) How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can. J. Gastroenterol.* 17: 36–40
126. Fuccio L., Minardi M.E., Zagari R.M. et al. (2007) Meta-analysis: duration of first-line proton pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann. Intern. Med.* 147: 553–62
127. Hayde B., Salvana A., Ang ELR, et al. (2009) Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1: S-340
128. Gisbert J.P., Gonzalez L., Calvet X. et al. (2000) Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 14: 1319–28
129. Zou J., Dong J., Yu X. (2009) Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 14: 97–107
130. Sachdeva A., Nagpal J. (2009) Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29: 720–30
131. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. (2007) Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25: 155–68
- 131a. Sachdeva A., Nagpal J. (2009) Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *H. pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1: 45–53
132. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. (2010) Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 32: 1069–79
133. Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. et al. (2003) Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy: results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17: 99–109
134. Abdullahi M., Annibale B., Capocchia D. et al. (2008) The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes. Surg.* 18: 1450–4
135. Suzuki T., Matsuo K., Ito H. et al. (2006) Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am. J. Med.* 119: 217–24
136. Rokkas T., Sechopoulos P., Robotis I. et al. (2009) Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am. J. Gastroenterol.* 104: 21–5
137. Lee J.M., Breslin N.P., Hyde D.K. et al. (1999) Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13: 489–96
138. Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S. et al. (2008) Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27: 346–54
139. Lee B.H., Kim N., Hwang T.J. et al. (2012) Bismuth-containing quadruple therapy as secondline treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter*. 61: 646–664
140. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S. et al. (2010) Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and metaanalysis of efficacy and tolerability. *Am. J. Gastroenterol.* 105: 65–73

141. Gisbert J.P., Morena F. (2006) Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23: 35–44
142. Saad R.J., Schoenfeld P., Kim H.M. et al. (2006) Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 101: 488–96
143. Lamouliatte H., Megraud F., Delchier J. et al. (2003) Second-line treatment for failure to eradicate *H. pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 18: 791–7
144. Cammarota G., Martino A., Pirozza G. et al. (2004) High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *H. pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19: 789–95
145. Van der P.D., Katelaris P.H. (2007) The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26: 1537–42
146. Gisbert J., Calvet X. (2012) Review article: rifabutin in the treatment of refractory *H. pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35: 209–21
147. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. (2008) Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 14: 7361–70
148. Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S. et al. (2005) *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22: 1041–6
149. Rodriguez-Torres M., Salgado-Mercado R., Rios-Bedoya C.F. et al. (2005) High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracyclin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig. Dis. Sci.* 50: 634–9
150. Gisbert J.P., Perez-Aisa A., Castro-Fernandez M. et al. (2010) *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig. Liver. Dis.* 42: 287–90
151. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D. et al. (2006) Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2: CD003840
152. Leodolter A., Kulig M., Brasch H. et al. (2001) A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15: 1949–58
153. Marzio L., Cellini L., Angelucci D. (2003) Triple therapy for 7 days vs. triple therapy for 7 days plus omeprazole for 21 days in treatment of active duodenal ulcer with *Helicobacter pylori* infection. A double blind placebo controlled trial. *Dig. Liver. Dis.* 35: 20–3
154. Gisbert J.P., Pajares J.M. (2005) Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21: 795–804
155. Higuchi K., Fujiwara Y., Tominaga K. et al. (2003) Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? A randomized, controlled, prospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17: 111–17
156. van Zanten S.V., van der Knoop B. (2008) Gastric ulcer treatment: cure of *Helicobacter pylori* infection without subsequent acid-suppressive therapy: is it effective? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 20: 489–91
157. Arkkila P.E., Seppala K., Kosunen T.U. et al. (2005) *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 17: 93–101
158. Malfertheiner P., Kirchner T., Kist M. et al. (2003) *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing: comparison of three pantoprazole-based triple therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17: 1125–35
159. Gisbert J.P., Khorrani S., Carballo F. et al. (2003) *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4: CD004062
160. Sung J.J. (2010) Marshall and Warren Lecture 2009: peptic ulcer bleeding: an expedition of 20 years from 1989–2009. *J. Gastroenterol Hepatol.* 25: 229–33
161. Schilling D., Demel A., Nusse T. et al. (2003) *Helicobacter pylori* infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy.* 35: 393–6
162. Racz I., Bircher K., Karasz T. et al. (2004) The influence of *Helicobacter pylori* infection on early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding. *Endoscopy.* 36: 461–2
163. McAlindon M.E., Taylor J.S., Ryder S.D. (1997) The long-term management of patients with bleeding duodenal ulcers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 11: 505–10
164. Gene E., Sanchez-Delgado J., Calvet X. et al. (2009) What is the best strategy for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* in the prevention of recurrent peptic ulcer bleeding? A cost-effectiveness analysis. *Value Health.* 12: 759–62
165. van Leerdam M.E. (2008) Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 22: 209–24
166. Gisbert J.P., Abaira V. (2006) Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 101: 848–63
167. Sanchez-Delgado J., Gene E., Suarez D. et al. (2011) Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am. J. Gastroenterol.* 106: 398–405
168. Gisbert J.P., Esteban C., Jimenez I. et al. (2007) 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter.* 12: 231–7
169. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al. (2010) International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 152: 101–13
170. Asaka M., Kato M., Takahashi S. et al. (2010) Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter.* 15: 1–20
171. Fischbach W., Malfertheiner P., Hoffmann J.C. et al. (2009) S3-guideline “*helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease” of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001. *Z. Gastroenterol.* 47: 1230–63
172. Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. et al. (2008) Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23: 351–65
173. Malfertheiner P., Bornschein J., Selgrad M. (2010) Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J. Dig. Dis.* 11: 2–11
174. Polk D.B., Peek R.M. (2010) *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat. Rev. Cancer.* 10: 403–14
175. Brenner H., Arndt V., Stegmaier C. et al. (2004) Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am. J. Epidemiol.* 159: 252–8
176. Bornschein J., Selgrad M., Warnecke M. et al. (2010) *H. pylori* infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* 55: 3124–31
177. Wei J., Nagy T.A., Vilgelm A. et al. (2010) Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. *Gastroenterology.* 139: 1333–43
178. Tu S., Bhagat G., Cui G. et al. (2008) Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell.* 14: 408–19
179. Houghton J., Stoicov C., Nomura S. et al. (2004) Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science.* 306: 1568–71
180. Mera R., Fontham E.T., Bravo L.E. et al. (2005) Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 54: 1536–40
181. You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. (2006) Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J. Natl. Cancer. Inst.* 98: 974–83
182. Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al. (2005) The effect of eradicating *helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* 100: 1037–42
183. Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al. (2009) Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann. Intern. Med.* 151: 121–8
184. Yanaoka K., Oka M., Ohata H. et al. (2009) Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int. J. Cancer.* 125: 2697–703
185. Nozaki K., Shimizu N., Ikehara Y. et al. (2003) Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.* 94: 235–9
186. Cai X., Carlson J., Stoicov C. et al. (2005) *Helicobacter felis* eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice. *Gastroenterology.* 128: 1937–52
187. Touati E., Michel V., Thiberge J.M. et al. (2003) Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology.* 124: 1408–19
188. Touati E., Michel V., Thiberge J.M. et al. (2006) Deficiency in OGG1 protects against inflammation and mutagenic effects associated with *H. pylori* infection in mouse. *Helicobacter.* 11: 494–505

189. Sheh A., Lee C.W., Masumura K. et al. (2010) Mutagenic potency of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of mice is determined by sex and duration of infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107: 15217–22
190. Machado A.M., Figueiredo C., Seruca R. et al. (2010) *Helicobacter pylori* infection generates genetic instability in gastric cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1806: 58–65
191. Machado A.M., Figueiredo C., Touati E. et al. (2009) *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin. Cancer Res.* 15: 2995–3002
192. Ohnishi N., Yuasa H., Tanaka S. et al. (2008) Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105: 1003–8
193. Xia Y., Yamaoka Y., Zhu Q. et al. (2009) A comprehensive sequence and disease correlation analyses for the C-terminal region of CagA protein of *Helicobacter pylori*. *PLoS One.* 4: 7736
194. Jung S.W., Sugimoto M., Graham D.Y. et al. (2009) homB status of *Helicobacter pylori* as a novel marker to distinguish gastric cancer from duodenal ulcer. *J. Clin. Microbiol.* 47: 3241–5
195. Rhead J.L., Letley D.P., Mohammadi M. et al. (2007) A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology.* 133: 926–36
196. Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al. (2008) Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology.* 135: 91–9
197. Jang S., Jones K.R., Olsen C.H. et al. (2010) Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J. Clin. Microbiol.* 48: 559–67
198. Acosta N., Quiroga A., Delgado P. et al. (2010) *Helicobacter pylori* CagA protein polymorphisms and their lack of association with pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 16: 3936–43
199. Yamaoka Y., Kato M., Asaka M. (2008) Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern. Med.* 47: 1077–83
200. Brenner H., Bode G., Boeing H. (2000) *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology.* 118: 31–5
201. Hou L., El-Omar E.M., Chen J. et al. (2007) Polymorphisms in Th1-type cell-mediated response genes and risk of gastric cancer. *Carcinogenesis.* 28: 118–23
202. El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D. et al. (2003) Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology.* 124: 1193–201
203. Amieva M.R., El-Omar E.M. (2008) Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 134: 306–23
204. Kamangar F., Cheng C., Abnet C.C. et al. (2006) Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 15: 1920–8
205. Wang P., Xia H.H., Zhang J.Y. et al. (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 120: 552–62
206. Vincenzi B., Patti G., Galluzzo S. et al. (2008) Interleukin 1beta-511T gene (IL1beta) polymorphism is correlated with gastric cancer in the Caucasian population: results from a meta-analysis. *Oncol. Rep.* 20: 1213–20
207. Santini D., Angeletti S., Ruzzo A. et al. (2008) Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin. Exp. Immunol.* 154: 360–4
208. Jakszyn P., Bingham S., Pera G. et al. (2006) Endogenous versus exogenous exposure to Nnitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis.* 27: 1497–501
209. Takachi R., Inoue M., Shimazu T. et al. (2010) Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 91: 456–64
210. Pham T.M., Fujino Y., Kikuchi S. et al. (2010) Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study. *Ann. Epidemiol.* 20: 356–63
211. Bertuccio P., Praud D., Chatenoud L. et al. (2009) Dietary glycemic load and gastric cancer risk in Italy. *Br. J. Cancer.* 100: 558–61
212. Freedman N.D., Abnet C.C., Leitzmann M.F. et al. (2007) A prospective study of tobacco, alcohol and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am. J. Epidemiol.* 165: 1424–33
213. Tsugane S., Sasazuki S., Kobayashi M. et al. (2004) Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br. J. Cancer.* 90: 128–34
214. Agudo A., Slimani N., Ocke M.C. et al. (2002) Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohorts from 10 European countries. *Public Health Nutr.* 5: 1179–96
215. Serafini M., Bellocchio R., Wolk A. et al. (2002) Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology.* 123: 985–91
216. Buckland G., Agudo A., Lujan L. et al. (2010) Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 91: 381–90
217. Gonzalez C.A., Jakszyn P., Pera G. et al. (2006) Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *J. Natl. Cancer Inst.* 98: 345–54
218. [http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2009/pdfs/pr196\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2009/pdfs/pr196_E.pdf) (2011)
219. Yang P., Zhou Y., Chen B. et al. (2010) Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 55: 1533–9
220. de Martel C., Franceschi S. (2009) Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 70: 183–94
221. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. (1996) Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 20: 1161–81
222. Matsuhita T., Matsukura N., Yamada N. (2004) Topography of chronic active gastritis in *Helicobacter pylori*-positive Asian populations: age-, gender- and endoscopic diagnosis-matched study. *J. Gastroenterol.* 39: 324–8
223. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. (2001) *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 345: 784–9
224. Hattori T. (1986) Development of adenocarcinomas in the stomach. *Cancer.* 57: 1528–34
225. Byrd J.C., Yan P., Sternberg L. et al. (1997) Aberrant expression of gland-type gastric mucin in the surface epithelium of *Helicobacter pylori*-infected patients. *Gastroenterology.* 113: 455–64
226. Stemmermann G.N. (1994) Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer.* 74: 556–64
227. Tahara E. (1993) Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 119: 265–72
228. Namikawa T., Hanazaki K. (2010) Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 16: 4634–9
229. Wolf E.M., Geigl J.B., Svrcek M. et al. (2010) Hereditary gastric cancer. *Pathologie.* 31: 423–9
230. Cisco R.M., Ford J.M., Norton J.A. (2008) Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer.* 113: 1850–6
231. Oliveira C., Senz J., Kaurah P. et al. (2009) Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum. Mol. Genet.* 18: 1545–55
232. Yatsuya H., Toyoshima H., Tamakoshi A. et al. (2004) Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br. J. Cancer.* 91: 929–34
233. Malfertheiner P. (2011) The intriguing relationship of *H. pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig. Dis.* 29: 459–64
234. Forsythe S.J., Dolby J.M., Webster A.D. et al. (1988) Nitrate- and nitrite-reducing bacteria in the achlorhydric stomach. *J. Med. Microbiol.* 25: 253–9
235. Ruddell W.S., Bone E.S., Hill M.J. et al. (1976) Gastric-juice nitrite. A risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? *Lancet.* 2: 1037–9
236. Ruddell W.S., Axon A.T., Findlay J.M. et al. (1980) Effect of cimetidine on the gastric bacterial flora. *Lancet.* 1: 672–4
237. Sharma B.K., Santana I.A., Wood E.C. et al. (1984) Intra-gastric bacterial activity and nitrosation before, during and after treatment with omeprazole. *Br. Med. J.* 289: 717–19
238. Stockbrugger R.W., Cotton P.B., Eugenides N. et al. (1982) Intra-gastric nitrites, nitrosamines and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut.* 23: 1048–54
239. Thorens J., Froehlich F., Schwizer W. et al. (1996) Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut.* 39: 54–9
240. Reed P.I., Smith P.L., Haines K. et al. (1981) Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentration. *Lancet.* 2: 553–6
241. Sanduleanu S., Jonkers D., De B.A. et al. (2001) Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15: 1163–75

242. Sanduleanu S., Jonkers D., De B.A. et al. (2001) Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15: 379–88
243. Mirvish S.S. (1986) Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer. *Cancer.* 58: 1842–50
244. Guttenplan J.B. (1977) Inhibition by L-ascorbate of bacterial mutagenesis induced by two N-nitroso compounds. *Nature.* 268: 368–70
245. Sobala G.M., Pignatelli B., Schorah C.J. et al. (1991) Levels of nitrite, nitrate, N-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids in gastric juice of patients with and without precancerous conditions of the stomach. *Carcinogenesis.* 12: 193–8
246. Sobala G.M., Schorah C.J., Sanderson M. et al. (1989) Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology.* 97: 357–63
247. Sobala G.M., Schorah C.J., Shires S. et al. (1993) Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut.* 34: 1038–41
248. O'Connor H.J., Schorah C.J., Habibzadah N. et al. (1989) Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease and possible sources. *Gut.* 30: 436–42
249. Waring A.J., Drake I.M., Schorah C.J. et al. (1996) Ascorbic acid and total vitamin C concentrations in plasma, gastric juice and gastrointestinal mucosa: effects of gastritis and oral supplementation. *Gut.* 38: 171–6
250. Tulassay Z., Stolte M., Engstrand L. et al. (2010) Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients with gastric ulcers. *Scand. J. Gastroenterol.* 45: 1048–58
251. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. (2007) The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 12: 32–8
252. De Vries A.C., Kuipers E.J. (2007) Review article: *helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26: 25–35
253. van der Hulst R.W., van der E.A., Dekker F.W. et al. (1997) Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology.* 113: 25–30
254. Tepes B., Kavcic B., Zaletel L.K. et al. (1999) Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J. Pathol.* 188: 24–9
255. Sung J.J., Lin S.R., Ching J.Y. et al. (2000) Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology.* 119: 7–14
256. Kim N., Lim S.H., Lee K.H. et al. (2000) Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcers. *Dig. Dis. Sci.* 45: 1754–62
257. Ohkusa T., Fujiki K., Takashimizu I. et al. (2001) Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann. Intern. Med.* 134: 380–6
258. Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. (2002) *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16: 1449–56
259. Annibale B., Di G.E., Caruana P. et al. (2002) The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16: 1723–31
260. Yamada T., Miwa H., Fujino T. et al. (2003) Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 36: 405–10
261. Zhou L., Sung J.J., Lin S. et al. (2003) A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin. Med. J.* 116: 11–14
262. Ley C., Mohar A., Guarner J. et al. (2004) *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 13: 4–10
263. Salih B.A., Abasiyanik M.F., Saribasak H. et al. (2005) A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig. Dis. Sci.* 50: 1517–22
264. Lahner E., Bordi C., Cattaruzza M.S. et al. (2005) Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22: 471–81
265. Arkkila P.E., Seppala K., Farkkila M.A. et al. (2006) *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand. J. Gastroenterol.* 41: 782–90
266. Toyokawa T., Suwaki K., Miyake Y. et al. (2010) Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25: 544–7
267. Fukase K., Kato M., Kikuchi S. et al. (2008) Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 372: 392–7
268. Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S. et al. (2011) Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study. *Int. J. Cancer.* 128: 433–9
269. Ogura K., Hirata Y., Yanai A. et al. (2008) The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J. Clin. Gastroenterol.* 42: 279–83
270. Takenaka R., Okada H., Kato J. et al. (2007) *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25: 805–12
271. Uemura N., Mukai T., Okamoto S. et al. (1997) Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 6: 639–42
272. Wu C.Y., Kuo K.N., Wu M.S. et al. (2009) Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 137: 1641–8
273. Ito M., Takata S., Tatsugami M. et al. (2009) Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J. Gastroenterol.* 44: 365–71
274. De Vries A.C., Kuipers E.J., Rauws E.A. (2009) *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am. J. Gastroenterol.* 104: 1342–5
275. Selgrad M., Bornschein J., Malfertheiner P. (2011) Guidelines for treatment of *helicobacter pylori* in the East and West. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 9: 581–8
276. Yeh J.M., Kuntz K.M., Ezzati M. et al. (2009) Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int. J. Cancer.* 124: 157–66
277. Shin D.W., Yun Y.H., Choi I.J. et al. (2009) Cost-effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* in gastric cancer survivors after endoscopic resection of early gastric cancer. *Helicobacter.* 14: 536–44
278. Lee Y.C., Lin J.T., Wu H.M. et al. (2007) Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 16: 875–85
279. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. (2009) Peptic ulcer disease. *Lancet.* 374: 1449–61
280. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. (2008) ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am. J. Gastroenterol.* 103: 2890–907
281. Targownik L.E., Metge C.J., Leung S. (2008) Underutilization of gastroprotective strategies in aspirin users at increased risk of upper gastrointestinal complications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 28: 88–6
282. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. (2005) A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 129: 1910–17
283. Hansen J.M., Wildner-Christensen M., Hallas J. et al. (2008) Effect of a community screening for *Helicobacter pylori*: a 5-Yr follow-up study. *Am. J. Gastroenterol.* 103: 1106–13
284. van Leerdam M.E., Vreeburg E.M., Rauws E.A. et al. (2003) Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am. J. Gastroenterol.* 98: 1494–9
285. Gonzalez C.A., Lopez-Carrillo L. (2010) *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand. J. Gastroenterol.* 45: 6–14
286. Miki K., Morita M., Sasajima M. et al. (2003) Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am. J. Gastroenterol.* 98: 735–9
287. Miki K., Urita Y. (2007) Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J. Dig. Dis.* 8: 8–14
288. Miki K. (2006) Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer.* 9: 245–53
289. De Vries A.C., Kuipers E.J. (2007) Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. *Helicobacter.* 12: 22–31

290. Rugge M., Kim J.G., Mahachai V. et al. (2008) OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk. *Int. J. Surg. Pathol.* 16: 150–4
291. Rugge M., Pennelli G. et al. (2009) OLGA can guard the barn. *Am. J. Gastroenterol.* 104: 3099–2
292. Rugge M., de B.M., Pennelli G. et al. (2010) Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 31: 1104–11
293. Capelle L.G., De Vries A.C., Haringsma J. et al. (2010) The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 71: 1150–8
294. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D. et al. (2010) *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 22: 1128–33
295. Chen M.J., Wu D.C., Ko Y.C. et al. (2004) Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol.* 99: 1250–7
296. Foschi R., Lucenteforte E., Bosetti C. et al. (2008) Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int. J. Cancer.* 123: 1429–32
297. Gao Y., Hu N., Han X. et al. (2009) Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer.* 9: 269
298. Kondo T., Toyoshima H., Tsuzuki Y. et al. (2003) Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int. J. Epidemiol.* 32: 579–83
299. Munoz N., Plummer M., Vivas J. et al. (2001) A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int. J. Cancer.* 93: 417–23
300. Shin C.M., Kim N., Yang H.J. et al. (2010) Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J. Clin. Gastroenterol.* 44: 34–9
301. Blair V., Martin I., Shaw D. et al. (2006) Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4: 262–75
302. Chun Y.S., Lindor N.M., Smyrk T.C. et al. (2001) Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer.* 92: 181–7
303. Cisco R.M., Norton J.A. (2008) Hereditary diffuse gastric cancer: surgery, surveillance and unanswered questions. *Future Oncol.* 4: 553–9
304. Fitzgerald R.C., Caldas C. (2004) Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut.* 53: 775–8
305. Lynch H.T., Silva E., Wirtzfeld D. et al. (2008) Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *Surg. Clin. North. Am.* 88: 759–78
306. Rogers W.M., Dobo E., Norton J.A. et al. (2008) Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications. *Am. J. Surg. Pathol.* 32: 799–809
307. Suriano G., Yew S., Ferreira P. et al. (2005) Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin. Cancer Res.* 11: 5401–9
308. Sinning C., Schaefer N., Standop J. et al. (2007) Gastric stump carcinoma — epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur. J Surg. Oncol.* 33: 133–9
309. Stalnikowicz R., Benbassat J. (1990) Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch. Intern. Med.* 150: 2022–6
310. Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W. et al. (1990) Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res.* 50: 6486–9
311. Tersmette A.C., Giardiello F.M., Tytgat G.N. et al. (1995) Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand. J. Gastroenterol.* 212: 96–9
312. Poulsen A.H., Christensen S., McLaughlin J.K. et al. (2009) Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br. J. Cancer.* 100: 1503–7
313. Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B. (2010) Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J. Gastroenterol.* 16: 256–63
314. Sjdahl K., Lu Y., Nilsen T.I. et al. (2007) Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int. J. Cancer.* 120: 128–32
315. Azevedo N.F., Huntington J., Goodman K.J. (2009) The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter.* 14: 1–7
316. Miendje Deyi V.Y., Vanderpas J., Bontemps P. et al. (2011) Marching cohort of *Helicobacter pylori* infection over two decades (1988-2007): combined effects of secular trend and population migration. *Epidemiol. Infect.* 139: 572–80
317. Kato M., Asaka M. (2010) Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 40: 828–37
318. Niv Y., Hazazi R. (2008) *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter.* 13: 56–61
319. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. (2006) Claritromycin resistance and *Helicobacter pylori* genotypes in Italy. *J. Microbiol.* 44: 660–4
320. Agudo S., Perez-Perez G., Alarcon T. et al. (2010) High prevalence of claritromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J. Clin. Microbiol.* 48: 3703–7
321. Ford A.C., Axon A.T. (2010) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter.* 15: 1–6
322. Rupnow M.F., Chang A.H., Shachter R.D. et al. (2009) Cost-effectiveness of a potential prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine in the United States. *J. Infect. Dis.* 200: 1311–17
323. Del Giudice G., Malfertheiner P., Rappuoli R. (2009) Development of vaccines against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev. Vaccines.* 8: 1037–49
324. Aebischer T., Bumann D., Epple H.J. et al. (2008) Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with *Helicobacter pylori* revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based Salmonella vaccines. *Gut.* 57: 1065–72
325. McColl K.E. (2010) Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* 362: 1597-1604