



УКРАЇНСЬКИЙ ФОНД ПІДТРИМКИ ТА РОЗВИТКУ  
НЕЙРОЕНДОСКОПІЇ ТА ЕНДОСКОПІЧНОЇ НЕЙРОХІРУРГІЇ

ISSN 1029-743 X



Volume 16 № 4  
2012

СПЕЦІАЛІЗОВАНІЙ ЖУРНАЛ ГОЛОВНОГО ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО КЛІНІЧНОГО ЦЕНТРУ  
«ГОЛОВНИЙ ВІЙСЬКОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ГОСПІТАЛЬ» МІНІСТЕРСТВА ОБОРОНИ УКРАЇНИ

ОФІЦІЙНИЙ ЖУРНАЛ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ  
ПО МАЛОІНВАЗИВНИМ ЕНДОСКОПІЧНИМ ТА ЛАЗЕРНИМ ТЕХНОЛОГІЯМ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ АСОЦІАЦІЇ ЛІКАРІВ ЕНДОСКОПІСТІВ УКРАЇНИ

"Український журнал малоінвазивної  
та ендоскопічної хірургії"

(Укр. ж. малоінвазивної ендоск. хір.) —  
рецензуючий науково-практичний журнал.

Заснований у 1996 р.

Видається 4 рази на рік.

Затверджено ВАК України  
1997 р., 1999 р. та 10.ІІ.2010 постанова №1-05/1

Затверджено  
Міжнародним Центром ISSN 5.VII.1998 р.

"Ukrains'kij žurnal maloinvazivnoї  
ta endoskopičnoi hirurgii"  
(Ukr. ž. maloinvazivnoї endosc. hir.)

"Ukrainian Journal of Minimally Invasive  
and Endoscopic Surgery"  
(Ukr. J. Minimally Invasive Endosc. Sur.)

Established in 1996.

Published quarterly.

**Засновник**

Український фонд підтримки та розвитку  
нейроендохірургії та ендоскопічної нейрохірургії

**Видавник**

Київський клінічний госпіталь

**Мова видання**

українська, російська, англійська.

**Сфера розповсюдження**  
загальнодержавна, зарубіжна.

**Свідоцтво про державну реєстрацію**  
КВ #2301, 23.XII.1996

**Передплатний індекс**  
40719

**Підписано до друку**  
21.XII.2012

**Наклад**  
500 примірників

**Адреса редакції**  
01133, Київ, вул. Госпітальна, 18  
тел./факс: (044) 522-8379

**Сканування, дизайн та комп'ютерна верстка**  
Куценко С. О.

[www.endoscopy.com.ua](http://www.endoscopy.com.ua)  
[www.gvkg.kiev.ua](http://www.gvkg.kiev.ua)

**Головний редактор**

Данчин О. Г.

**Заступник головного редактора**

Данчин А. О.

**Редактори**

Грубнік В. В., Лурін І. А., Шудрак А. А.

**Редакційна колегія**

Возіанов О. Ф.

Венцковський Б. М.

Більй В. Я.

Bauer B. L. (*Germany*)

Бурий О. М.

Cohen A. R. (*USA*)

Заболотний Д. І.

Зазірний І. М.

Запорожан В. М.

Зозуля Ю. П.

Зубарев П. М. (*Rosія*)

Grotenhuis J. A. (*Netherlands*)

Fukushima T. (*USA*)

Мамчич В. І.

Нікішаєв В. І.

Ничитайлло М. Ю.

Orljansky V. (*Austria*)

Палієнко Р. К.

Педаченко Є. Г.

Perneczky A. (*Germany*)

Поліщук М. Є.

Радіонов Б. В.

Руденко А. Ю.

Саєнко В. Ф.

Samii M. (*Germany*)

Shabus R. (*Austria*)

Sosna A. (*Czechія*)

Teo Ch. (*USA*)

Timoфеев О. О.

Тофан А. В.

Фомін П. Д.

Цимбалюк В. І.

Щеглов В. І.

**Шеф-редактор**

Алхазян А. А.

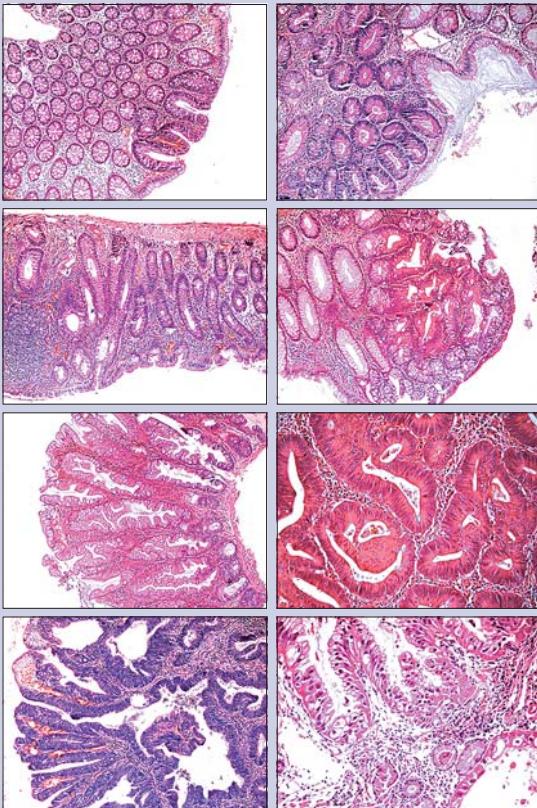
## КОНФЕРЕНЦІЇ

- 4** Международная научнопрактическая конференция  
“Современные технологии оказания  
специализированной хирургической и  
анестезиологической помощи в условиях мирного и  
военного времени” — первый анонс.



## МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5** Морфологічна картина  
колоректальних передракових новоутворень  
Курик О.Г., Каленська О.В., Яковенко В.О., Баздирев В.В.  
The Morphological Features of Colorectal PreCancer Diseases  
O.G. Kuryk, O.V. Kalenska, V.O. Yakovenko, V.V. Bazdyrev



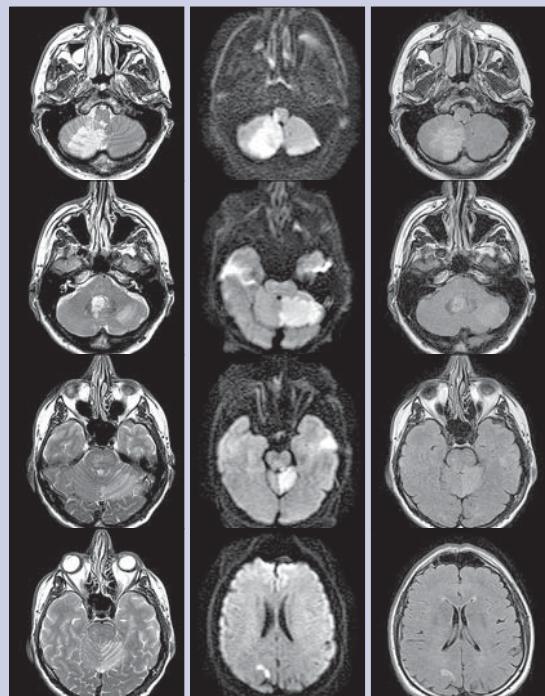
## КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

- 9** Опыт диагностики и хирургического лечения  
больных с эхинококковыми кистами печени  
Лурин И.А., Цема Е.В., Негодуйко В.В., Макаров Г.Г.,  
Якубі Д.Г.

The Experience of Diagnostics and Surgical Treatment of Patients  
with the Hepatic Hydatid Cysts  
I.A. Lurin, E.V. Tsema, V.V. Negoduiko, G.G. Makarov,  
J.G. Yaqubi

- 13** Перевага використання трохтеслової магнітно-  
резонансної томографії головного мозку в прижиттєвій  
діагностіці прогресуючого тромбозу основної артерії  
Лурін І.А., Слободянік В.П., Варуск С.В., Погоріла С.В.,  
Руденко О.А., Цема Є.В.

The Advantage of 3.0 Tesla Brain Magnetic Resonance Tomography  
in LifeTime Diagnostics of Basic Artery Progressing Thrombosis  
I.A. Lurin, V.P. Slobodynyk, S.V. Varusk, S.V. Pogorila,  
O.A. Rudenko, E.V. Tsema



## КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ

- 16** Консенсус МААСТРИХТ IV (Флоренція), настанови  
ESPGHAN та NASPGHAN, які ґрунтуються на доказах,  
щодо інфекції *helicobacter pylori* в дітей, постанова робочої  
групи PTG-E, що стосується тактики щодо *H. pylori* —  
чи потрібні національні настанови і якими їм бути?  
Тумак І.М., Нікішаєв В.І., Болотських М.О., Козлов С.М.

## Вельмишановні автори!

### Зaproшуємо Вас надсилати статті/рукописи на адресу редакції!



Український журнал  
малоінвазивної та  
ендоскопічної хірургії

ISSN 1029-743 X

Редакція "Українського журналу малоінвазивної та ендоскопічної хірургії" безкоштовно публікує оригінальні (не комерційні) статті, та кольорові репродукції до них.

Редакція приймає статті та рукописи авторів на окремих файлах у форматі Win Word на CD, DVD, флеш накопичувачах, тощо. Рукописи, ілюстрації, диски та ін. не повертаються. Редакція приймає статті на українській, російській та англійській мовах.

Також Ви маєте можливість надіслати статтю/рукопис/ілюстрації на електронну адресу редакції: bomartin@yandex.ru

Відповідальність за коректування наданого авторами власного матеріалу, цитат та посилань несе автори статей. Однак редакція залишає за собою право представляти отримані роботи для рецензування авторитетним у цій галузі спеціалістам. В таких випадках відгук буде опублікований разом з рецензованою статтею. Редколегія залишає за собою право, в разі особливої потреби, скорочувати та виправляти статті, не змінюючи при цьому їхнього істотного змісту.

#### Авторські права

Прийняття рукопису до публікації передбачає, що цю роботу відправлено до редакції за згодою усіх авторів установи, де її було виконано; авторські права автоматично переходятуть від авторів до видавника; рукопис не буде опубліковано де-небудь без згоди власника авторських прав.

Для прискорення роботи авторів дуже просять готовувати рукописи відповідно до слідуючих інструкцій:

1. Рукопис повинен бути надрукований Times New Roman, 12, через 1,5 інтервали на аркуші форматом A4 (21×29,7 см).

2. Титульний лист повинен мати на українській (або російській) мові та на англійській мові називу статті та імена авторів, заклад, клініку, відділення, в якому виконано роботу, адресу закладу для кореспонденції. Далі, сторінки рукопису повинні бути пронумеровані послідовно.

3. Чітке відокремлення друкованого аркуша — важлива допомога читачам. Кожна стаття повинна мати: узагальнення (summary), вступ, матеріали та методи, результати, обговорення, література.

4. Узагальнення (summary) повинно бути на англійській мові, мати короткий огляд основних положень роботи. Його розмір може складати від 1/2 до цілої сторінки. Додайте не більше 4 ключових слів у кінці.

5. Вступ пов'язаний в основному з найбільш важливими питаннями статті. Після означення зі вступною частиною читачу повинно бути зрозуміло, навіщо було виконано дану роботу, та яка мета автора.

6. В частині матеріали та методи повинен бути представлений короткий, але чіткий опис, наприклад, основної методики оперативного втручання, або яким чином виконувався експеримент, яка апаратура та техніка використовувалась, обсяг клінічного матеріалу і його підрозділ, види та кількість експериментів і т.д. Ця частина повинна дозволити читачеві контролювати, повторювати і продовжувати наукову роботу авторів.

7. Результати повинні бути викладені чітко та стисло. Таблиці та графіки бажані в тому випадку, якщо вони скорочують текст і збагачують зміст.

8. В обговоренні основні результати повинні бути порівняні з результатами, які є в літературі. Інше значення в практичній хірургічній роботі рекомендується виділити.

9. Список літератури (у статті — Література) повинен бути представлений в алфавітному порядку, пронумерований та ідентифікований з номерами в тексті.

Згадування журналу повинно включати: прізвище(а) та ініціали автора(ів), рік публікації у округлих дужках, повну назву статті, назив журналу — скорочення відповідно "Index Medicus", номер тому (якщо є), номер журналу, перші та останні номери сторінок.

• Борисов А.П., Григорьев С.Г. (1998) Классификация малоинвазивных хирургических вмешательств. Эндоскопическая хирургия. 4: 30-31

• Fay T., Grant F.C. (1923) Ventriculscopy and intraventricular photography in internal hydrocephalus. JAMA. 46; 80: 461-463

Посилання на книгу, методичні рекомендації повинно включати: прізвище(а) та ініціали автора(ів), рік публікації в округлих дужках, повну назву книги, місце публікації в округлих дужках, видавництво та кількість сторінок.

• Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. (1986) Компьютерная томография мозга. (Москва). "Медицина". 256 с.

• Зозуля Ю.А. (1981) Методические рекомендации по диагностике и лечению травматических внутричерепных гематом у больных различных возрастных групп. (Киев). "Здоровье". 25 с.

• Grossman C.B. (1990) Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine. (Baltimore). *Williams and Wilkins, eds.* 280 p.

Посилання на дисертацию повинно включати: прізвище та ініціали автора, рік публікації в

округлих дужках, повну назву дисертації, науковий ступінь пошукача, місце публікації в округлих дужках, кількість сторінок.

• Бхат А.К. (1987) Диагностика и лечение травматических двусторонних субдуральных гематом. Автореф. дис... канд. мед. наук. (Киев). 18 с.

Посилання на тезиси повинно включати: прізвище(а) та ініціали автора(ів), рік публікації в округлих дужках, повну назву тезисів, назив конференції, місце публікації в округлих дужках, перші та останні номери сторінок.

• Блинов Е.И. (1982) Распознавание и лечение хронических внутричерепных гематом. Тез. докл. III Всесоюзного съезда нейрохирургов. (Москва), с. 23-24

• Danchin A.G. (1997) Endoscopic assisted microsurgery of lateral herniated lumbar disks. In Abstract Book: *Third Congress on Minimally Invasive Neurosurgery*. (France). pp 28-29

10. Ілюстрації мають надаватися на окремих файлах, в форматі TIFF або JPEG (maximum quality) з розподільчою здатністю 300 dpi, та розміром не меншим за розмір репродукціоння. Категорично не допускається надання зображення імпортованих у програму MSWord або CorelDraw.

11. Схеми і графіки повинні бути розбірливи. Доречно віконання графіків або схем за допомогою засобів Microsoft Office, або у кривих.

12. Будь ласка, додайте у кінці статті повні імена, титули та повну адресу всіх авторів, закладів, в яких виконано роботу, країну і місто. Вкажіть: з ким, по якій адресі і по якому телефону редакція буде при необхідності мати контакт.

13. Всі ділові контакти (переговори) та особливо всю кореспонденцію відносно остаточного друку необхідно надсилати прямо на адресу Редакції.

Редакція "Українського журналу малоінвазивної та ендоскопічної хірургії"

Клініка нейрохірургії та неврології

Головний військовий клінічний госпіталь  
вул. Госпітальна, 18, Київ, 01133, Україна

Тел./факс: +38 (044) 522-83-79

Тел.: +38 (044) 521-82-87

e-mail: bomartin@yandex.ru



## МЕЖДУНАРОДНА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ “СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ МИРНОГО И ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ”

18-20 сентября 2013 года, Киев

### ПЕРВЫЙ АНОНС

#### Уважаемые коллеги!

По поручению организационного комитета приглашаем Вас принять участие во Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием.

В начале XXI столетия определились основные направления развития хирургии будущего, которые требуют пересмотра устоявшихся канонов военной медицины. В современных условиях возникает много военных конфликтов, техногенных катастроф, ликвидация последствий которых требует высокого профессионализма хирургов.

В конференции участвуют ведущие специалисты Украины, стран ближнего и дальнего зарубежья. Ожидаемое участие известных специалистов станет настоящей школой для решения организационных и клинических вопросов, которые ставит жизнь.

Мы надеемся, что наряду с научной программой Вы сможете оценить традиционное гостеприимство киевлян.

С уважением,

Начальник Главного военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь»  
Министерства обороны Украины,  
полковник медицинской службы **А.П. Казмирчук**  
Главный хирург Министерства обороны Украины  
полковник медицинской службы **А.А. Шудрак**

#### Научная программа

- Организационные, теоретические, практические, экономические, юридические и социальные аспекты проблемы организации хирургической помощи в Вооруженных Силах Украины.
- Малоинвазивные и инновационные технологии в хирургии, онкологии, гинекологии, урологии и других направлениях современной медицины.
- Хирургия повреждений — современные технологии лечения.
- Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии

**Официальные языки конференции** — украинский, русский, английский (перевод)

#### Официальные издания конференции

- сборник научных трудов Украинской военно-медицинской академии;
- медицинский журнал "Военная медицина Украины".

**К участию в конференции приглашаются** фирмы производители и реализаторы новейшей медицинской техники, современных медицинских препаратов и издатели медицинской литературы.

**Формы участия в конференции:** устный доклад, только публикация, свободный слушатель, стендовый доклад

Конференция проводится согласно реестра съездов, конгрессов, научно-практических конференций, проводимых в 2013 году.

**По всем вопросам участия и сотрудничества просим обращаться в организационный комитет конференции**

01133, Киев, ул. Госпитальная, 18  
тел.: 044-522-88-09 / 521-84-90 / 521-84-67  
e-mail: Zarutsky@ukr.net; Bond\_doctor@com.ua  
[www.mil-surgery.com](http://www.mil-surgery.com)



## МОРФОЛОГІЧНА КАРТИНА КОЛОРЕКТАЛЬНИХ ПЕРЕДРАКОВИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Курик О.Г., Каленська О.В., Яковенко В.О., Баздирев В.В.

Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини ДУС, Київ, Україна  
Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Київ, Україна  
Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», Київ, Україна

## The Morphological Features of Colorectal Pre-Cancer Diseases

O.G. Kuryk, O.V. Kalenska, V.O. Yakovenko, V.V. Bazdyrev

State Scientific-Practical Center of Prophylactics and Clinical Medicine, Kiev, Ukraine  
Clinical Hospital "Pheophania", Kiev, Ukraine  
Medical Center «Oberig», Kiev, Ukraine

Received: May 9, 2012

Accepted: September 12, 2012

### Адреса для кореспонденції:

Універсальна клініка «Оберіг»  
вул. Зоологічна, 3-В  
Київ, 03057, Україна  
тел.: +38-044-390-03-03  
e-mail: o.kuryk@oberigclinic.com

### Summary

In the article the morphological features of colorectal pre-cancer diseases was shown. The short discussion for determination of "dysplasia" and "neoplasia" was given.

*Key words:* colorectal precancer diseases, dysplasia.

Проблема колоректальної патології, зокрема діагностика раннього раку, є надзвичайно актуальню на сьогоднішній день. Цій проблемі присвячена велика кількість публікацій, однією з яких є об'ємна і змістовна стаття Нікішаєва В.І. і співавт. [1]. Продовжуючи цю актуальну тему, хочу представити морфологічну картину описаних у статті передракових поліповидних і неполіповидних утворень товстої кишки (власні спостереження).

На фоні нормальної слизової оболонки товстої кишки можна знайти одну або кілька крипти з диспла-

зією епітелія, але без ознак формування поліпа. Такі вогнища дисплазії називають мікроаденомами, оскільки в них поєднуються зміни, характерні для звичайних адено з мікроскопічними розмірами вогнища (рис. 1).

Дисплазію епітелію, що обмежена однією криптою, вдається знайти достатньо рідко, разом з тим такі знахідки дозволяють говорити про те, що процес формування адено з починається вірогідно з однієї клітини. В подальшому проліферація диспластичного епітелію супроводжується поширенням його вздовж поверхні крипти з виходом за її межі, на сусідні крипти. При поширенні процесу на 10-15 і більше крипт формується так звана пласка адено ма, яка не виступає в просвіт кишки (рис. 2).

Якщо утворення виступає над поверхнею слизової, його визначають як поліповидне; за наявності адено матозних структур ці утворення адено мами або адено матозними поліпами. Адено матозні поліпи можуть цілком складатися з диспластичних залоз (рис. 3),

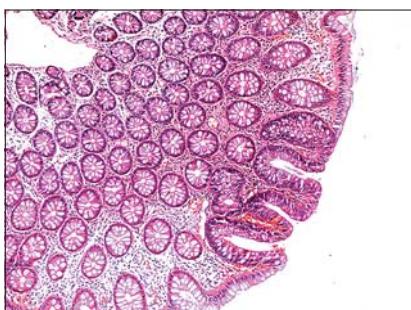


Рис. 1

Мікроаденома товстої кишки.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).



Рис. 2

Пласка аденома товстої кишки.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

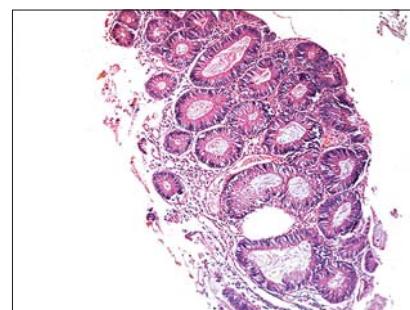


Рис. 3

Аденоматозний поліп товстої кишки.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

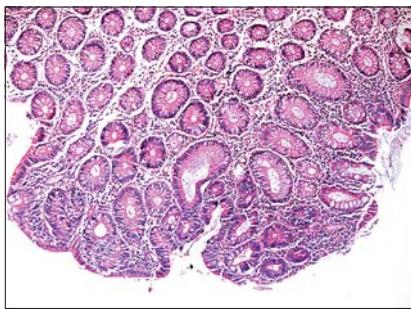


Рис. 4

Аденоматозний поліп товстої кишки.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×100).

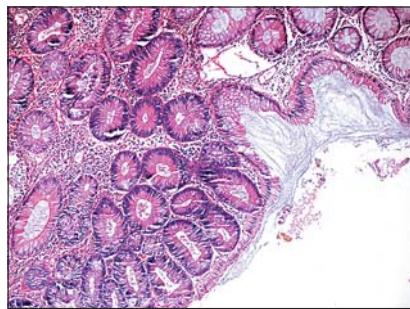


Рис. 5

Аденоматозний поліп товстої кишки з  
ділянкою слизоутворення.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

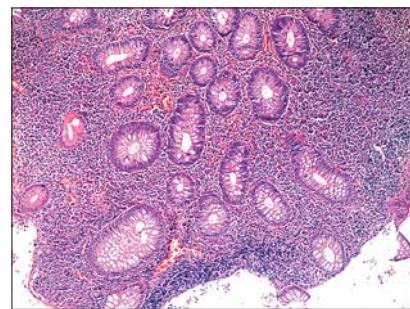


Рис. 6

Аденоматозний поліп товстої кишки з вираженою лімфоїдно-клітинною інфільтрацією строми.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

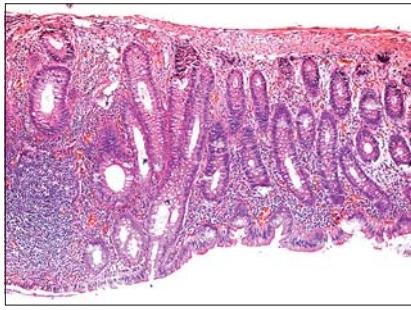


Рис. 7

Аденома, що поширюється латерально.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

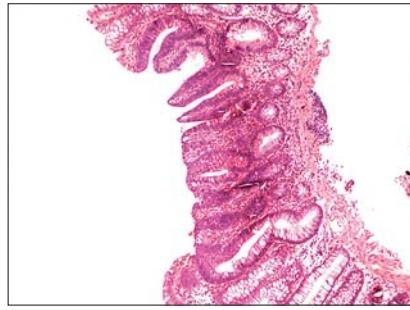


Рис. 8

Заглиблена аденома товстої кишки.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

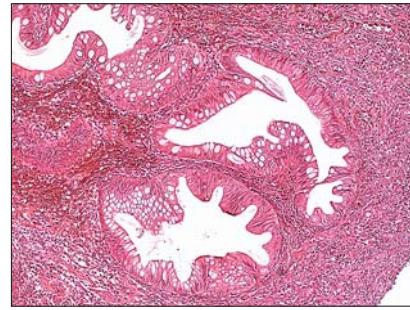


Рис. 9

Гіперпластичний поліп товстої кишки.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

такі залози можуть розміщуватися лише на поверхні утворення (рис. 4); поліпи можуть містити ділянки із слизоутворенням (рис. 5), а також мати значну лімфоїдно-клітинну інфільтрацію строми (рис. 6).

Аденоми, що поширюються латерально (*LST*), зазвичай неполіповидні утворення, однак можуть бути і змішаної будови з елементами поліпів (рис. 7). Аденоми із заглибленням (рис. 8) зустрічаються достатньо рідко [16], складають не більше 5% непластичних утворень [1].

В гіперпластичних поліпах відмічається розширення просвіту крипт, епітелій на стінках крипт зі складками або виступами, що місцями надають криптам зірчастого вигляду (рис. 9). Більшість авто-

рів вважає, що гіперпластичні поліпи не мають неопластичного потенціалу, однак дані про виникнення дисплазії епітелія в гіперпластичних поліпах можуть свідчити про можливість їх малігнізації. Гіперпластичний поліп може зустрічатися у поєднанні з аденоматозним поліпом (рис. 10-11).

В останні роки велику увагу приділяють зубчастим аденомам в плані потенційного ризику їхньої малігнізації. Назва аденома виникла внаслідок характерної зазубленої поверхні і зубчастого мікроскопічного профілю епітеліальних структур, який доповнюється ознаками дисплазії епітеліоцитів різного ступеню; дисплазія зазвичай визначається в поверхневих відділах аденоми [5,6]. Традиційна зубчаста аденома являє



Рис. 10

Поєднання аденоматозного поліпа з гіперпластичним.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

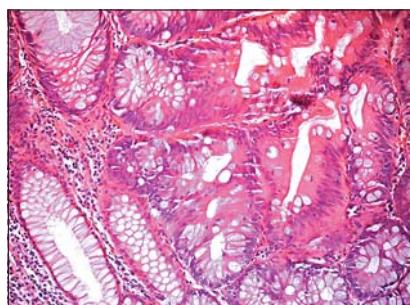


Рис. 11

Поєднання аденоматозного поліпа з гіперпластичним.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×400).

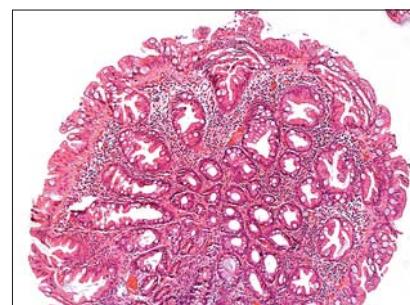


Рис. 12

Зубчаста аденома.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

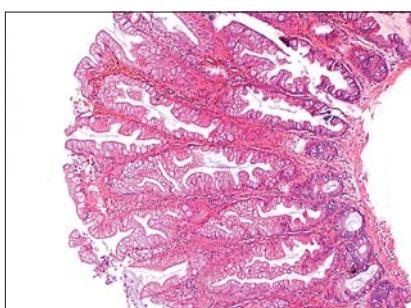


Рис. 13

Зубчаста аденома.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

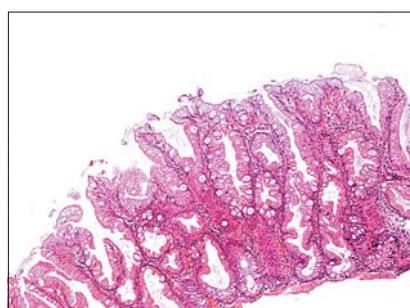


Рис. 14

Зубчаста аденома.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

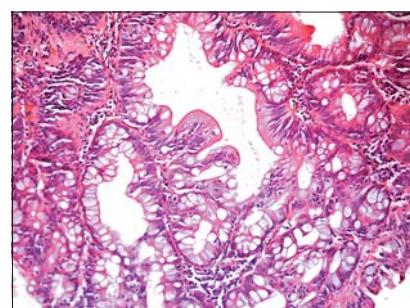


Рис. 15

Поєднання зубчастої аденоми з аденоматозним поліпом.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×400).

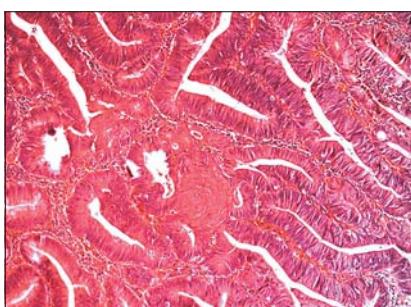


Рис. 16

Аденома з дисплазією високого ступеню.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

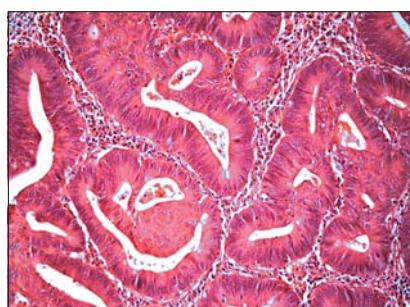


Рис. 17

Аденома з дисплазією високого ступеню.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×400).

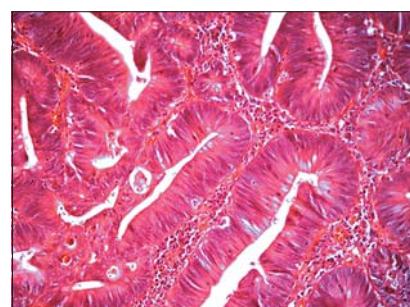


Рис. 18

Аденома з дисплазією високого ступеню.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×400).

собою комбінацію зубчастих утворень у верхньому сегменті і аденоми у нижньому сегменті (рис. 12).

Разом з тим зубчасті аденоми можуть мати складається лише із зубчастих утворень (рис. 13), або мати вигляд пласких аденом (рис. 14). Може спостерігатись поєднання зубчастої аденоми з аденоматозним поліпом (рис. 15). Хоча зубчастій аденомі на сьогоднішній день і відводять значну роль у прогресуванні в аденокарциному, однак потенціал малігнізації залишається вищим у незубчастих аденом [8,15]. В так званих традиційних аденомах ми частіше знаходимо дисплазію високого ступеню (рис. 16; рис. 17; рис. 18) і переход в аденокарциному (рис. 19; рис. 20; рис. 21).

Щодо виникнення колоректального раку з зубчастої аденоми, то таких випадків ми не спостерігали. В нашій практиці мав місце рак із зубчастою будовою пухлинних утворень, але це був рак шлунка. Напевне джерелом його виникнення стали залози шлунка із кишковою метаплазією, яка в подальшому розвивалась у напрямку формування зубчастих структур і рак (рис. 22-23).

Кілька слів відносно використання терміну «дисплазія», який автори [1] вважають за необхідне замінити терміном «неоплазія» згідно необхідності використання Віденської класифікації ендоскопічних утворень [12,14] і рекомендацій Європейської комісії по скринінгу колоректального раку [13]. Термін

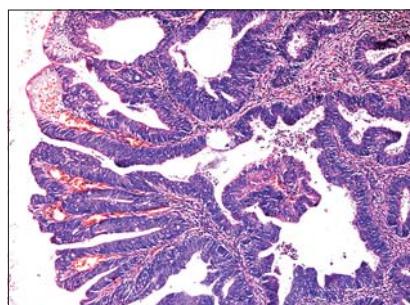


Рис. 19

Аденома з малігнізацією.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

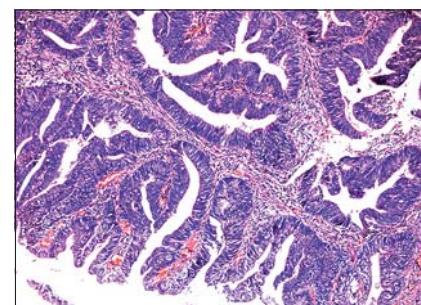


Рис. 20

Аденома з малігнізацією.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

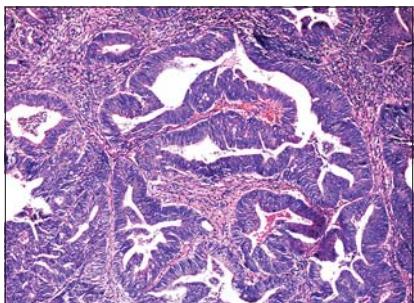


Рис. 21

Аденома з малігнізацією.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

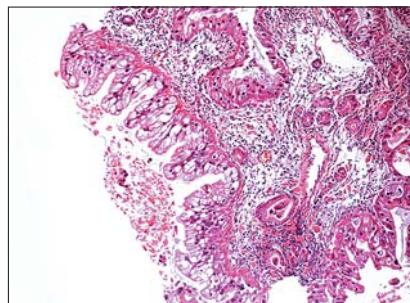


Рис. 22

Рак шлунка.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×100).

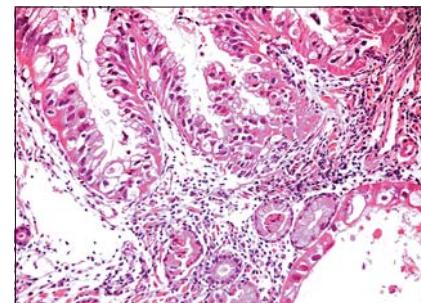


Рис. 23

Рак шлунка.  
Заб. гематоксиліном-еозином (зб.×200).

«неоплазія» не є зручним для морфологів, щоб повністю замінити їм поняття «дисплазія», його використання не робить морфологічне заключення більш інформативним. Навіть його переклад не відповідає поняттю дисплазії, а отже не чітко відображає характер структурних змін. Терміном «дисплазія» продовжують широко користуватись автори в усьому світі [2-4,7,9,11,12,17].

## Література

1. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумак И.Н., Коляда И.А. (2012) Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 16; 1: 35-55
2. Goldstein N. (2006) Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasia in sessile serrated adenoma. Am. J. Clin. Pathol. 125: 132-145
3. Kambham N., Troxell M., Longacre T.A. (2005) Multinucleated epithelial giant cells in colorectal polyps: a potential mimic of viropathic and/or dysplastic changes. Am. J. Surg. Pathol. 29; 7: 912-919
4. Lakis S., Papamitsou T., Panagiotopoulou C. et al. (2010) AMACR is associated with advanced pathologic risk factors in sporadic colorectal adenomas. World J. Gastroenterol. 16; 20: 2476-2483
5. Li S. C., Burgart L. (2007) Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. Arch. Pathol. Lab. Med. 131; 3: 440-445
6. Makinen M.J. (2007) Colorectal serrated adenocarcinoma. Histopathology. 50: 131-150
7. Neal S., Goldstein M.D. (2006) Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens a study of eight cases. Am. J. Clin. Pathol. 125: 132-145
8. O'Brien M., Yang S., Huang C.S. et al. (2008) The serrated polyp pathway to colorectal carcinoma. Diagn. Histopathol. 14: 78-93
9. Orlowska J. (2010) Serrated polyps of the colorectum: histological classification and clinical significance. Pol. J. Pathol. 1: 8-22
10. Rubio C.A., Nesi G., Messerini L. et al. (2006) The Vienna classification applied to colorectal adenomas. J. Gastroenterol. Hepatol. 21: 1697-1703
11. Rubio C.A. (2007) Difference in cell proliferation between two structurally different lesions in colorectal adenomas: high-grade dysplasia and carcinoma in situ. Anticancer Research. 27: 4321-4324
12. Rubio C.A., Delinassios J.G. (2010) Invasive carcinomas may arise in colorectal adenomas with high-grade dysplasia and with carcinoma in situ. Int. J. Clin. Exp. Med. 3; 1: 41-47
13. Segnan N., Patnick J., von Karsa L. (2010) European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis — first edition. doi: 10.2772/1458 (Printed version)
14. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y et al. (2000) The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 47: 251-255
15. Song S.Y., Kim Y.H., Yu M.K. et al. (2007) Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. J Gastroenterol. Hepatol. 22: 1786-1790
16. Tamura S., Ueta H., Miyamoto T. et al. (2004) Depressed-type hyperplastic lesion in the colon. Endoscopy. 36: 1131
17. Sheridan T.B., Fenton H., Lewin M.R. et al. (2006) Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinoma. an immunohistochemical study of serrated lesions “caught in the act”. Am. J. Clin. Pathol. 126: 564-571

## ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЭХИНОКОККОВЫМИ КИСТАМИ ПЕЧЕНИ

Лурин И.А., Цема Е.В., Негодуйко В.В.\*, Макаров Г.Г., Якуби Д.Г.\*\*

Военно-медицинское управление Службы безопасности Украины, Киев

Военно-медицинский клинический центр северного региона, Харьков, Украина\*

Хирургическая клиника на базе провинциального госпиталя города Чакчаран, Исламская Республика Афганистан\*\*

## The Experience of Diagnostics and Surgical Treatment of Patients with the Hepatic Hydatid Cysts

I.A. Lurin, E.V. Tsema, V.V. Negoduiko\*, G.G. Makarov, J.G. Yaqubi\*\*

Military Medical Department of Security Service of Ukraine, Kiev, Ukraine

Military Medical Clinical Center of North Region, Kharkov, Ukraine\*

Surgical Clinic of Chachkaran's Provincial Hospital, Afghanistan\*\*

Received: July 30, 2012

Accepted: September 22, 2012

### Адреса для кореспонденцій:

Центральний госпіталь ВМУ СБ України

вул. Липська, 11

Київ, 01021, Україна

тел.: +38-044-281-50-73

e-mail: hemorrhoid@ukr.net

### Summary

The results of diagnostics and surgical treatment of 71 patients in the Afghanistan are analyzed. It is exposed, that the bulk of patients is made by patients with large and gigantic hydatid cysts. The variants of operative interferences are developed from minilaparotomy directed on diminishing of trauma. Implementation of operation from minilaparotomy was possible at 95% patients of the investigation group. The use of the developed approaches allowed to reduce the terms of hospitalization and improve quality of life of patients in a postoperation period.

*Key words:* hepatic hydatid cysts, surgery, minilaparotomy.

### Введение

Эхинококкоз печени — тяжелое паразитарное заболевание, которое, по данным статистики ВОЗ встречается почти в 100 странах мира [6]. Заболеваемость варьирует от 1 до 42 случаев на 100 тысяч населения [3,4,6]. Операции по поводу больших эхинококковых кист (ЭК) время от времени выполняется практически во

всех крупных клинических учреждениях Украины [3]. Частота послеоперационных осложнений у больных с ЭК больших размеров колеблется от 15% до 64% [1,3,4]. Одним из путей уменьшения частоты послеоперационных осложнений является совершенствование технических особенностей операции. Особенno актуальной является тактика обследования и лечения больных в условиях Украины, где имеются области эндемичные по заболеваемости эхинококкозом, в которых частота выявления больных достигает 8-10 на 10000 населения [3]. Выполнение сложных резекционных операций или лапароскопических вмешательств, требующих специального обеспечения, в таких условиях проблематично, к тому же большими размерами ЭК, является противопоказанием к лапароскопическим и пункционным методам лечения, вследствие высокого риска контаминации брюшной полости [3].

Цель работы — улучшить результаты хирургического лечения больных с ЭК печени путем внедрения малоинвазивных методов хирургического лечения.

## Материалы и методы

Обобщены результаты лечения 71 пациента, которым проводили лечение в хирургической клинике на базе провинциального госпиталя города Чакчаран и медицинской секции передовой оперативной базы «Щит» (Исламская Республика Афганистан). Больные были разделены на две группы: основную — 40 больных (31 женщина и 9 мужчин), которым выполняли оперативные вмешательства при больших кистах печени с использованием минидоступов; контрольную — 31 пациент (24 женщины и 7 мужчин), которым проводили оперативное лечение больших ЭК с использованием традиционных хирургических доступов. Средний возраст женщин в первой группе составил 34,5 года (среднее квадратическое отклонение  $\sigma = 11,3$  года), мужчин — 40,4 (10,6) года, женщин во второй группе 30,6 (10,3) года, мужчин — 32,1 (12,7) года. Методики обследования включали сбор анамнеза, физикальное обследование, ультрасонографию, клинические и биохимические анализы по общепринятым методикам.

Нами проанализированы клинические проявления эхинококкоза, возможность использования ультразвуковой диагностики в точном определении локализации ЭК, исследована возможность выполнения оперативных вмешательств из доступов, расположенных в месте локализации кист, возможность применения малотравматических методов хирургического лечения. Проведено сравнение результатов лечения с применением малотравматических методов и операций, выполненных из традиционных доступов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2007 с использованием параметрических ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрических ( $\chi^2$ -критерий Пирсона) методов сравнительной статистики [5].

**Таблица 1. Локализация кист в сегментах печени**

Сегмент	Группа				Всего
	основная		контрольная		
	N	%	N	%	
1	-	-	2	6,5	2
2	2	5	-	-	2
2-3	-	-	1	3,2	1
3	1	2,5	-	-	1
5	5	12,5	2	6,5	7
5-6	2	5	1	3,2	3
7-8	12	30	3	9,7	15
8	18	45	18	58,1	36
4+5+6	-	-	1	3,2	1
5+6+7+8	-	-	1	3,2	1
5+8	-	-	2	6,5	2
<b>Всего</b>	<b>40</b>		<b>31</b>		<b>71</b>

**Таблица 2. Распределение больных в группах по размерам кист**

Размеры кист	Группа				Всего
	основная		контрольная		
	N	%	N	%	
Средние	1	2,5	4	12,9	5
Большие	29	72,5	22	71,0	51
Гигантские	10	25	5	16,1	15
<b>Всего</b>	<b>40</b>		<b>31</b>		<b>71</b>

По клиническим проявлениям выделяли 3 стадии заболевания:

1. Доклиническая стадия: отсутствие жалоб, киста случайная находка при ультразвуковом исследовании и серологической диагностике. Больных с доклинической стадией в исследуемых группах не было.
2. Стадия клинических проявлений — 60 (84,5%) больных, которые предъявляли жалобы и имели изменения в местном статусе.
3. Стадия осложнений — 11 (15,5%) больных с клиникой нагноения кисты (14,1%) и 1 больная (1,4%) с разрывом ЭК.

Основным диагностическим методом, позволявшим подтвердить диагноз и наметить план лечения, являлось ультразвуковое исследование (УЗИ). По данным УЗИ определяли размер кисты, ее локализацию, проекцию кисты на брюшную стенку, расстояние до поверхности печени, fazу процесса. Фазы жизнедеятельности приведены в соответствии с классификацией И.Г. Ахмедова, 2002 г. [2], согласно которой выделяются две последовательные фазы жизнедеятельности ЭК (I и II). В обеих fazах кисты могут содержать множество дочерних кист (I<sub>b</sub>, II<sub>b</sub> fazы) или единичные дочерние кисты (I<sub>a</sub>, II<sub>a</sub>).

## Результаты и обсуждение

Клинические проявления эхинококкоза имели место у всех обследованных больных. Наиболее частым симптомом болезни являлись: боли в эпигастрии — 70 (98,6%) больных; боли, возникающие после еды — 8 (11,3%); боли в правом подреберье — 57 (80,3%); деформация живота — 54 (76,1%); болезненность

**Таблица 3. Характеристика оперативных доступов при кистах левой доли печени**

Группа	Доступ	Сегмент печени				Всего
		1	2	2-3	3	
Основная	Срединная минилапаротомия	-	2	-	1	3
	Доступ по Кохеру	2	-	-	-	2
Контрольная	Верхнесрединная лапаротомия	-	-	1	-	1

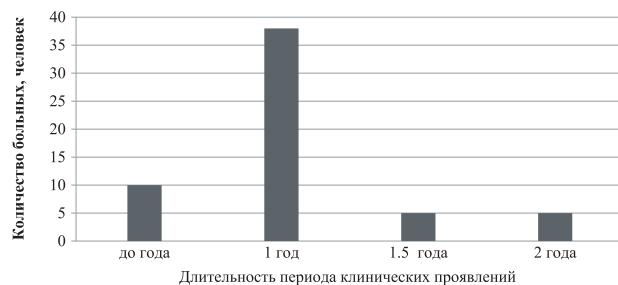


Рис. 1

Длительность периода клинических проявлений по данным анамнеза.

при пальпации — 17 (23,9%); запоры — 3 (4,2%); чувство тяжести в эпигастринии — 38 (53,5%); общая слабость — 48 (67,6%); отсутствие аппетита — 38 (53,5%); тошнота и рвота — 11 (15,5%); желтушность кожных покровов — 2 (2,8%).

Наиболее частым сочетанием клинических признаков являлось увеличение в размерах и деформация живота с наличием чувства тяжести и постоянных или периодических болей в правом подреберье, которые отмечались у 54 (76,1%) больных. У 38 (54%) пациентов отмечались симптомы интоксикации (слабость, отсутствие аппетита, рвота). Пальпируемое образование отмечалось у всех исследуемых больных, кроме 1 пациента с разрывом кисты.

Длительность периода клинических проявлений заболевания по данным анамнеза составила от 3 мес. до 15 лет (рис. 1). У 67 больных имелась единичная киста. Из них кисты в Ia фазе наблюдались у 32 (47,8%) больных, в Ib фазе — у 4 (6%), во IIa фазе — у 3 (4,5%), во IIb фазе — у 18 (26,9%), у 9 (13,4%) больных имелось нагноение кисты, а у 1 (1,5%) пациента — разрыв ЭК. У 2 больных имелись 2 кисты, у 1 — 3 кисты и у 1 — 4 кисты. Локализация кист в сегментах печени представлена в таблице 1.

По результатам УЗИ и интраоперационным данным в зависимости от размеров кисты выделяли малые (до 100 мл), средних размеров (100–500 мл), большие (500–3000 мл) и гигантские (свыше 3000 мл) ЭК — таблица 2. В группе сравнения использовали традиционные оперативные доступы, в исследуемой

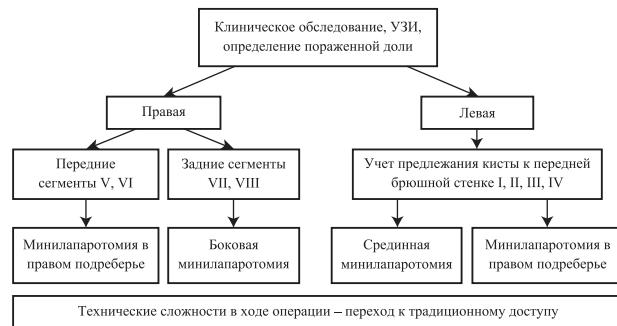


Рис. 2

Выбор оперативного доступа при крупных ЭК печени.

группе использовали малотравматичные доступы. Характеристика оперативных доступов при ЭК левой доли печени представлена в таблице 3.

С данных таблицы 3 следует, что при локализации кисты в 1 и 4 сегментах печени предпочтительнее использовать доступ по Кохеру или минилапаротомию в правом подреберье, тогда как при локализации в 2 и 3 сегментах — срединную лапаротомию или срединную минилапаротомию. Характеристика оперативных доступов при ЭК правой доли печени в группах представлена в таблице 4. Как видно, при локализации кисты в передних сегментах (5,6) правой доли печени выполняется доступ Кохера или минилапаротомия в правом подреберье, а при локализации кисты в задних сегментах печени (6,7) — боковая минилапаротомия или переднебоковая лапаротомия.

В основной группе удалось выполнить оперативное вмешательство с использованием минидоступа у 38 (95%) пациентов больных. Частота переходов к традиционному доступу (переднебоковой лапаротомии) составила 5% (2 больных). На основании анализа результатов лечения нами предложен алгоритм выбора оперативного доступа, который позволяет осуществить переход к традиционному оперативному доступу при возникновении технических сложностей в ходе операции.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия коллоидами и кристаллоидами в объеме до 3 литров в сутки на протяжении первых 2–3 суток, стандартная схема антибиотикотерапии

Таблица 4. Характеристика оперативных доступов при кистах правой доли печени

Группа	Доступ	Названия столбцов							Всего
		5	5-6	7-8	8	5+8	4+5+6	5+6+7+8	
Основная	Минилапаротомия в правом подреберье	5	2	-	18	-	-	-	25
	Переднебоковая минилапаротомия	-	-	10	-	-	-	-	10
	Переднебоковая лапаротомия	-	-	2	-	-	-	-	2
Контрольная	Доступ по Кохеру	2	1	-	16	2	1	1	23
	Переднебоковая лапаротомия	-	-	2	-	-	-	-	2
	Верхнесрединная лапаротомия	-	-	1	2	-	-	-	3

**Таблица 5. Сравнительная характеристика результатов лечения в группах больных**

Группа	Длительность операции, часы / М (с)	Отхождение газов, сутки / М (с)	Койко-день, сутки / М (с)	Обезболивание, сутки / М (с)
1	1,2 (0,21)	1,5 (0,36)	6,9 (1,92)	2,1 (0,76)
2	1,8 (0,29)*	3,2 (1,52)*	9,7±(3,39)*	4,2 (1,46)*

\*Примечание: различия между группами статистически достоверны ( $p<0,05$ ).

включала: беталактамные антибиотики, аминогликозиды и метронидазол в стандартных дозировках. Группы сравнивали по следующим параметрам: длительность операции, время отхождение газов, время пребывания в стационаре, потребность в обезболивающих препаратах (таблица 5).

После выписки из стационара больным проводилось терапия альбендазолом в дозе 10 мг/кг массы тела на протяжении 4 месяцев. Дренаж из полости кисты удаляли в сроки от 2 месяцев.

## Выводы

У больных с эхинококковой кистой печени в большинстве случаев возможно выполнение малотравматичных операций, которые могут проводиться в условиях регионарной анестезии.

Использование предложенного алгоритма выбора оперативного доступа к эхинококковой кисте позволяет достоверно ( $p<0,05$ ) снизить время пребывания

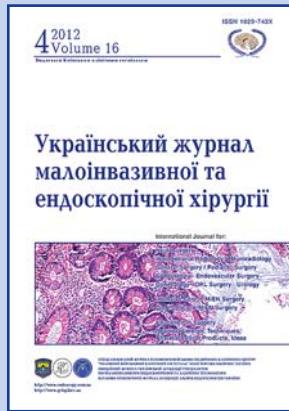
больных в стационаре, уменьшить травматичность вмешательства, улучшить качество жизни больных в послеоперационном периоде.

Предложенный алгоритм лечения больных с эхинококкозом печени с применением современных методов анестезии является перспективным направлением по улучшению результатов лечения данной категории больных и требует дальнейшего всестороннего изучения.

## Литература

- Альперович Б.И. (1996) Радикальные и условно-радикальные операции при альвеококкозе печени. Анналы хирургической гепатологии. 1: 31-36
- Ахмедов И.Г., Османов А.О., Курбанов А.Э. (2004) Ультразвуковое исследование в диагностике гидатидного эхинококкоза печени. Хирургия. 3: 42-45
- Грубник В.В., Четвериков С.Г., Шипулин П.П. (2011) Эхинококкоз человека: современные методы диагностики и лечения. (Киев). «Медицина». 224 с.
- Джоробеков А.Д., Баймаханов Б.Б., Разакулов Р.О., Кутманбеков Э.А. (2007) Совершенствование хирургической тактики и техники оперативных вмешательств, при альвеококкозе печени. Хирургия Кыргызстана. 2: 111-114
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. (2001) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. (Киев). «Морион». 408 с.
- Eckert I.J., Gemmell M.A., Meslin F.X., Pawlowski Z.S. (2001) Geographic distribution and prevalence. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. (Paris). World Organisation for Animal Health. 142 p.

**ПОДПИСКА 2013**



**Глубокоуважаемые подписчики,  
читатели, авторы оригинальных статей!**

«Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии» распространяется непосредственно каждому читателю/учреждению Украины редакцией напрямую.

Для получения журнала в 2013 году Вам/Вашему учреждению необходимо прислать заявку в произвольной форме в адрес редакции.

Прием научных статей к публикации проводится по электронной почте на адрес: [bomartin@yandex.ru](mailto:bomartin@yandex.ru)

Статьи должны отвечать всем требованиям

**Инструкций для авторов «Украинского журнала малоинвазивной и эндоскопической хирургии».**

## ПЕРЕВАГА ВИКОРИСТАННЯ ТРЬОХТЕСЛОВОЇ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ПРИЖИТТЕВІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПРОГРЕСУЮЧОГО ТРОМБОЗУ ОСНОВНОЇ АРТЕРІЇ

Лурін І.А., Слободяник В.П., Варуск С.В., Погоріла С.В., Руденко О.А., Цема Є.В.

Військово- медичне управління Служби безпеки України, Київ, Україна

### The Advantage of 3.0 Tesla Brain Magnetic Resonance Tomography in Life-Time Diagnostics of Basic Artery Progressing Thrombosis

I.A. Lurin, V.P. Slobodynyk, S.V. Varusk, S.V. Pogorila, O.A. Rudenko, E.V. Tsema

Military-Medical Department of Security Service of Ukraine, Kiev, Ukraine

Received: May 16, 2012

Accepted: August 30, 2012

#### Адреса для кореспонденції:

Центральний госпіталь ВМУ СБ України  
вул. Липська, 11  
Київ, 01021, Україна  
тел.: +38-044-281-58-61  
e-mail: hemorrhoid@ukr.net

#### Summary

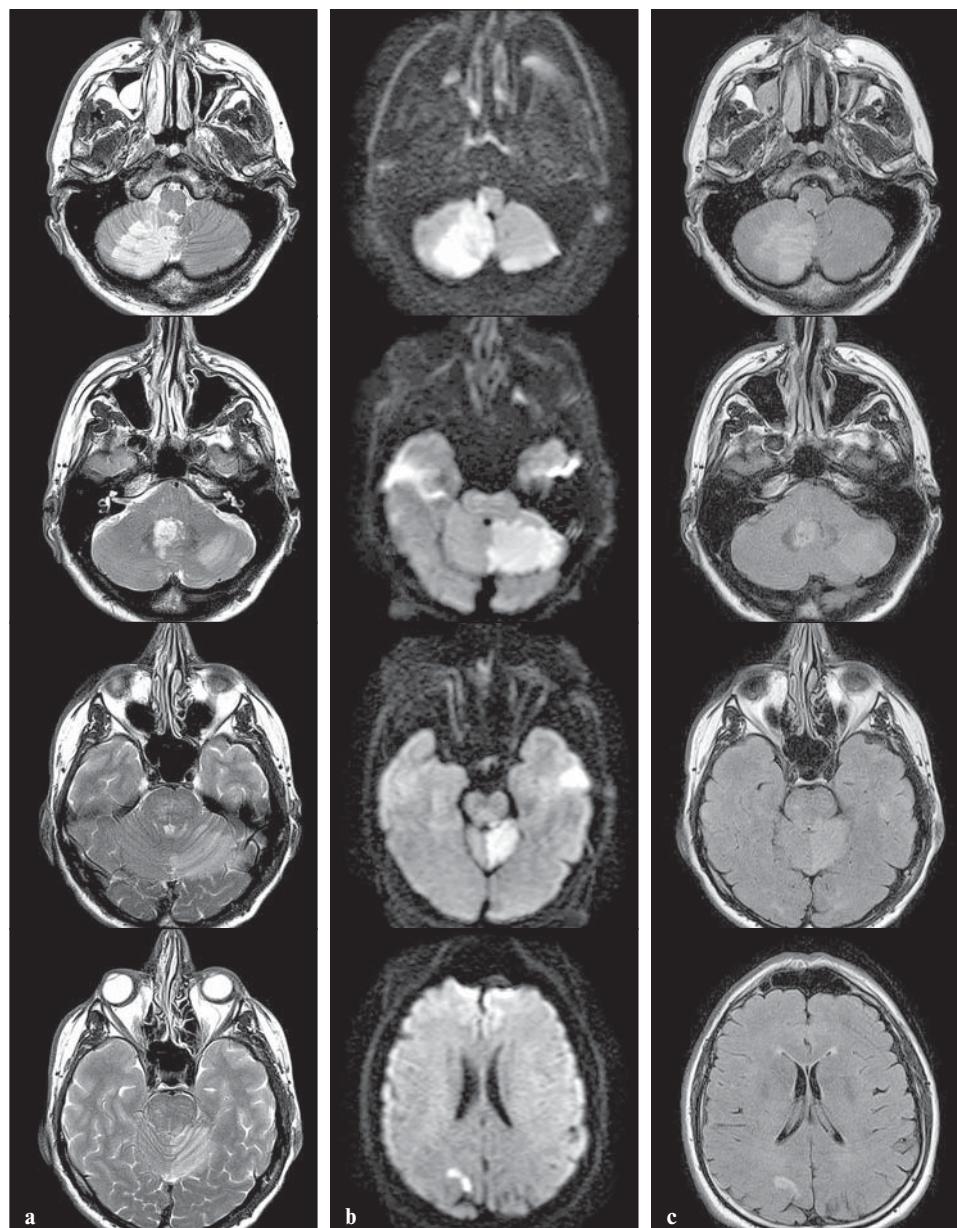
In the article on the example of clinical case of life-time diagnostics of thrombosis of basic artery advantages of the use of 3.0 Tesla magnetic resonance tomography of brain are reflected. The clinical and neuro-imaging information allowing verifying a diagnosis are expounded. Description of the different modes of magnetic resonance tomography is given.

**Key words:** 3.0 Tesla magnetic resonance tomography, a thrombosis of basic artery, diffusion-weighted imaging MRI, the FLAIR mode of MRI.

#### Вступ

Тромбоз *a. basilaris* є одним з найважчих патогенетичних варіантів перебігу ішемічного інсульту. Це обумовлено особливостями будови задньої черепної ямки, недостатньою кількістю судинних анастомозів в цій ділянці, що призводить до великих обсягів мозкових інфарктів з ураженням центрів життезабезпечення, надважким неврологічним дефіцитом,

а також розвитком незворотних змін та набряку головного мозку, що в переважній кількості випадків швидко закінчується смертю пацієнта. Нажаль, у зв'язку з великою кількістю анатомічних варіантів кровопостачання головного мозку та, як наслідок, різноманіття клінічної картини, швидким нарощанням неврологічного дефіциту та, в більшості випадків, прогресуючим порушенням свідомості прижиттєва клінічна діагностика цього варіанту ішемічного інсульту часто виявляється неможливою [2,3]. Методи нейровізуалізації збільшують вірогідність постановки вірного діагнозу, але комп'ютерна томографія (КТ) має обмежені можливості візуалізації структур, що кровопостачаються цією артерією. В найгострішому періоді КТ не виявляє змін в структурах головного мозку. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) в традиційних режимах ( $T_1$  та  $T_2$ -зважені імпульсні послідовності) має певні переваги перед КТ, проте в найгострішому періоді також може бути малоінформативною. За таких обставин стає

**Рис. 1**

Магнітно-резонансна томографія, пацієнт X., 49 років:

А. Аксіальна площа  $T_2$  імпульсна послідовність.

В. Аксіальна площа режим DWI.

С. Аксіальна площа режим FLAIR.

актуальним використання магнітно-резонансних томографів з надвисокою напруженістю магнітного поля з використанням режиму з пригніченням сигналу від вільної води (FLAIR) та дифузно-зваженої МРТ (DWI MPT), що дозволяє візуалізувати зону мозкового інфаркту та порушення току крові в ураженій артерії в перші години розвитку захворювання при наявності мінімальної клінічної симптоматики [4].

*Метою нашої роботи* було визначення ролі використання МРТ з надвисокою напруженістю магнітного поля (3 Тл), порівняно з традиційними режимами та режимами FLAIR, DWI в ранній діагностиці гострого порушення мозкового кровообігу у хворого з прогресуючим тромбозом основної артерії.

## Матеріали і методи

Під нашим наглядом знаходився хворий X., 49 років, з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом у вертебро-базиллярному басейні, яко-му, крім стандартного клінічного дослідження у найгострішому періоді захворювання, виконувалась КТ головного мозку з використанням стандартного протоколу сканування на апараті *HiSpeed CT/e* (*General Electric*, США) та МРТ головного мозку в стандартних імпульсних послідовностях, а також DWI MPT, FLAIR, на першому в Україні апараті *VANTAGE TITAN 3T* (*Toshiba*, Японія). Діагностика та лікування пацієнта проводилися на базі централь-

ного госпіталю військово- медичного управління Служби безпеки України (Київ).

## Результати та їх обговорення

Хворий X. поступив до відділення інтенсивної терапії в ургентному порядку зі скаргами на головний біль, запаморочення, оніміння правої половини обличчя, порушення ковтання, зниження сили та координації рухів у лівих кінцівках. Вищезазначені скарги з'явилися раптово за кілька годин до надходження у стаціонар. З анамнезу відомо, що хворий упродовж 10 років страждав на артеріальну гіпертензію з високими цифрами артеріального тиску (до 240/130 мм рт. ст.). За 3 дні до поступлення у стаціонар у зв'язку з появою скарг на запаморочення та хиткість ходи звернувся до невролога поліклініки, з приводу чого отримував амбулаторне лікування.

*Об'єктивний статус:* загальний стан хворого важкий, артеріальний тиск при поступленні 220/120 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 88 уд. на хвилину. В неврологічному статусі: сонливість, анізокарія (S>D), горизонтальний та вертикальний ністагм з роторним компонентом, правобічний прозопарез за периферичним типом та правобічна прозогіпалгезія, відсутність глоткового рефлексу лівобіч, дисфонія, дисфагія, сухожилкові рефлекси S>D, позитивний симптом Бабінського лівобіч, лівобічний геміпарез, атаксія в лівих кінцівках, ригідність потиличних м'язів, позитивний симптом Керніга.

Протягом перших 4 годин хворому була виконана КТ головного мозку — в нижньомедіальних відділах правої гемісфери мозочка візуалізується ділянка нерівномірно зниженої щільноті, без чітких контурів умовними лінійними розмірами 45×25 мм. Через декілька годин була виконана МРТ головного мозку — в правій гемісфері мозочка в зоні кровопостачання нижньої задньої мозочкової артерії та в лівій гемісфері мозочка в зоні кровопостачання верхньої мозочкової артерії виявляються великі зони гіперінтенсивного МР-сигналу в T<sub>2</sub> імпульсній послідовності, DWI та FLAIR з досить чіткими контурами. Аналогічні за властивостями ділянки з менш чіткими межами виявляються у центральних відділах моста, довгастому мозку ліворуч на рівні нижньої ніжки мозочка, а також супратенторіально на рівні кори та субкортиkalної білої речовини в проекції шпорної борозни праворуч (рис. 1). Реєструється варіант розвитку артерії з відгалуженням лівої нижньої мозочкової артерії від основної артерії [1], що і обумовило наявність особливостей клінічної картини, а також уповільнення току крові по *a. basilaris*.

Завдяки МРТ дослідженню діагноз хворого був сформульований наступним чином: гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в басейні основної артерії з вогнищами ішемії в обох півкулях мозочка, мосту, довгастому мозку та лівій потиличній долі. Хворий знаходився у стаціонарі протягом 23 годин. Стан хворого прогресивно погіршувався, неврологічні розлади наростили, з'явилися явища набряку головного мозку з дислокацією стовбурових структур. Незважаючи на проведену інтенсивну терапію та реанімаційні заходи хворий помер. При патологоанатомічному дослідженні клінічний діагноз був підтверджений.

Слід зазначити, що завдяки використанню новітньої технології MP-дослідження та інноваційних сучасних розробок в нейровізуалізації, а саме DWI та FLAIR режимів стало можливим детально локалізувати зону ураження, анатомічні варіанти кровопостачання та порушення при цьому кровообігу.

## Висновки

Використання додаткових режимів DWI та FLAIR, поряд з традиційними режимами МРТ, дослідження головного мозку в найгострішому періоді ішемічного інсульту у вертебро-базилярному басейні дає можливість локалізувати зону ураження та визначити особливості порушень кровопостачання.

Хоча прогноз тромбозу *a. basilaris* у переважної більшості хворих, як і в нашому спостереженні, вкрай несприятливий, проте рання діагностика цього стану в перспективі може дати поштовх для розробки нових методів терапії, які покращать результати лікування цих хворих.

Прижиттєва діагностика тромбозу *a. basilaris* повинна проводитися у лікувальних закладах, в яких є можливість трохтеслової магнітно-резонансної томографії головного мозку.

## Література

- Беленькая Р.М. (1979) Инсульт и варианты артерий мозга. (Москва). «Медицина». 176 с.
- Суслиной З.А., Пирадова М.А. (2008) Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. (Москва). «МЕДпресс-информ». 288 с.
- Хеннерици М.Г., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. (2008) Инсульт: Клиническое руководство (Москва). «МЕДпресс-информ». 224 с.
- Hankey G.J. (2004) Stroke, your questions answered. Elsevier Limited. (Oxford, United Kingdom). 381 p.

**КОНСЕНСУС МААСТРИХТ IV (ФЛОРЕНЦІЯ),  
НАСТАНОВИ ESPGHAN ТА NASPGHAN, ЯКІ ГРУНТУЮТЬСЯ 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 відправною 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 близчча до азіатських країн, до країн Третього світу, ніж Західної Європи чи Північної Америки, тому і національна стратегія в цьому питанні мала би бути більшою 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 гастроентерології, гепатології і харчування) та NASPGHAN (Північноамериканське товариство педіатричної гастроентерології, 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 «репарантів», гомеопатії та інших методів без доазової 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 реїнфікування 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 13С [6] для переважної більшості території України недоступний, а там, де він є, обладнання належить приватним кладам 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 проводилася 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 неохоложенні зразки калу якийсь час транспортується 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) перевантажила би лабораторії патологоанатомічних відділень.

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

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]. Безсумісно, 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, необґрунтована в Україні емпірична (а не за даними посіву) потрійна терапія «по старинці» ІПП+кларитроміцин+метронідазол призводить не до вилікування, 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 метроніазолу *in vitro* має лише відносну точність [20]. У педіатричній практиці ще одною важливою проблемою є багато вищий віковий поріг дозволу призначення ПП, ніж за кордоном, що «зв'язує руки» лікарям.

Узагалі, неадекватна терапія, включно подвійна — ПП+один антибіотик досі є частою практикою на рівні первинної ланки і не контролюється в масштабах областей та країни. Окрім того, фторхіонолони 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 генеріків нерівнозначної біоеквівалентності та якості, які не давши адекватного лікувального ефекту, усуగублюють 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 багатоцентрові 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 вертикальній передачі. Окрім 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 базі і на надійній доказовій основі масштабних досліджень в Україні буде створено національні настанови.

## Література

- Бардах Л.Б. (2008) Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування: Автореф. дис. канд. мед. наук. (Київ). 19 с
- Вдовиченко В.І., Демидова А.Л. (2006) Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотіків та ефективність лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишki. Сучасна гастроентерологія. 4; 30: 55–59
- Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит (2005) Наказ МОЗ України № 271.
- Корниченко Е.А., Паролова Н.И. (2006) Антибиотико-резистентность к *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии. Вопр. совр. тер. 5; 5: 46–50
- Кудрявцева Л.В. (2006) Биологические свойства *Helicobacter pylori*. Альманах клинической медицины. 16: 39–46
- Няньковський С.Л., Івахненко О.С. (2007) Діагностика хелікобактеріозу: від ендоскопії та біопсії до імунохроматографічного аналізу. Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. 3: 8
- 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 кишki. Сучасна гастроентерологія. 4; 54: 111–119
- Передерій В.Г., Ткач С.М. (2011) Маастрихтский консенсус IV-2010: основные положения и их актуальность для Украины. Сучасна гастроентерологія. 6; 62: 133–136
- Передерій В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Кузенко Ю.Г. (2007) Спектр гастродуоденальнай патологии при диспепсии и рекомендуемые подходы к ее лечению в Украине. Сучасна гастроентерологія. 1; 33: 55–59
- Протокол лікування хронічного гастриту у дітей (2007) Додаток до наказу МОЗ №471.
- Рубцова Є. І., Сас Н. І., Шелепець 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
- Ткач С.М. (2011) Маастрихтский консенсус-4: насколько его основные положения актуальны для Украины? Здоров'я України: 4: 42–43
- Фадєєнко Г.Д., Просоленко 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
- 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
- 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
- Dzieniszewski J., Jaroszl M. I Grupa Robocza PTG—E Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakazaniu *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. Zywienie 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 infectiond. Maastricht IV/Florence Consensus Report Gut. 61: 646–664

## **НАСТАНОВИ ESPGHAN & NASPGHAN, ЯКІ ГРУНТУЮТЬСЯ 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. Cadanel, 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);
- Злюкісні новоутвори виникають вкрай рідко (іноді виявляють MALT-лімфоми);
- Важко провести диференційний діагноз диспепсії та функціональних бальзамічних симптомів;
- Ідіопатична тромбоцитопеїчна пурпурра 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 симптоматіці 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 дискутабельно, 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 функціональному 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 малютками 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 призначати 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 целіакія 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, періодаonta, 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 рекомендується 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 цибулині 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 сечовою 13С є доцільним для визначення, чи ерадикація є успішною.

- Точність UBT залежить від дози ізотопа, типу тестової їжі/напою, тривалості голодування перед їдою, часу дихального тесту, встановленого порогового рівня, обладнання.
- Рекомендується тестування натхе з розведенням ізотопа в кислому напої (яблучний або апельсиновий сік, розчин лимонної кислоти).
- Після того має бути забезпечено пиття (без ізотопа) — 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 діб 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 пізні 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 знижує частоту рецидивів, як і в дорослих.
- Ерадикаційна терапія показана і в разі загоєніх 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 штамами *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*, висіяніх 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 (послідовна 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, комплаенс 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 доведенні 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 гастроenterопатія, хвороба Крона);
- Необхідна біопсія для визначення чутливості до антибіотиків.

### Рекомендація 21

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

- ЕГДС з взяттям матеріалу для посіву на чутливість, у т.ч. до альтернативних антибіотиків (якщо це не робили до попереднього лікування).
  - FISH (Флюоресцентна гібридизація *in situ*) матеріалу з попередньої біопсії, якщо чутливість до кларитроміцину до того не визначалася.
  - Модифікація терапії шляхом додавання антибіотиків, вісмуту і/або збільшення дози і/або тривалості терапії.
- Первинна резистентність до антибіотиків суттєво впливає на результат.
- В дітей часто розвивається вторинна резистентність.
- Тому посів з визначенням чутливості є оптимальним для вибору терапії другої лінії.

**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 (субсаліцилат 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

Dzieniszewski J., Jarosz M. i Grupa Robocza PTG-E Ustalenia Grupy Roboczej  
PTG-E dotyczące postępowania w zakazieniu *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 рака
- Рак шлунка в родині (до II коліна спорідненості)
- Поліпи шлунка — адематозні 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 НПП перед короткочасним застосуванням НСПЗП/ACK.
2. Якщо планується довготривала терапія НСПЗП/ACK, то слід застосувати тактику «тестуй і лікуй».
3. Особи, які довготривало і без побічних ефектів приймають НСПЗП/ACK, не вимагають ерадикаційної терапії і прийому НПП.
4. В осіб з кількома факторами ризику (див. додаткову табл.) і/або проявами диспепсії перед застосуванням НСПЗП/ACK слід:
  - A. Провести ерадикацію *H. pylori*;
  - B. Після успішної ерадикації застосовувати НПП в загальноприйнятих дозах.

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

- Стероїди
- Селективні інгібтори 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 НПП);
- 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 1 вибору для Польщі:
- НПП+А+М або квадротерапія НПП+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**

У кого?	Виразкова хвороба	
	MALT лімфома	
	Недіагностована диспепсія (нема поліпшення)	
	Після лікування раннього рака шлунка	
Як?	Інвазивні і нейнвазивні тести (крім IgG)	
	Після закінчення лікування:	
	– H <sub>2</sub> блокатори (1–2 дні)	
Коли?	– НПП (2 тижні)	
	– 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, профилактике 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 также «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 инфекций;
- 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 несколько 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.
C	4	3a Систематический обзор случай-контроль исследований (однородных).
D	5	3b Отдельные случай-контроль исследования.
		Серия случаев/когортные или случай-контроль исследования низкого качества.
		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: 1a. 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: 2a. 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 проведения 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: 1a. Степень рекомендаций: А.**

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

**Уровень доказательности: 2b. 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 распространённостью *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 отсутствия 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: Ia. Степень рекомендаций: A.**

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

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

На популяционном уровне *H. pylori* и ГЭРБ имеют обратную связь [18], это наиболее отчетливо видно в отношении CagA (цитотоксин-ассоциированный ген-позитивных 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 аденоокарцинома, 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 развиться 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 гастроуденальных язв при использовании НПВП и низких доз аспирина.

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

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

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

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

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

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

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

**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: 2b. Степень рекомендаций: B.**

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 10б:** 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: 1б. 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, показали, 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 11б:** 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 adenокарциноме 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 вножелудочные 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: 1б. Степень рекомендаций: А.**

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

Отсутствуют доказательства о причинной роли *H. pylori* в отношении других возможных вножелудочных 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 (T-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 УБТ, 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.

УБТ с использованием мочевины, меченной  $^{13}\text{C}$ , 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:

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

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

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

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

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 pH, 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 УБТ, 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 обсуждают этот метод, как таковой, который применим для диагностики *H. pylori* в условиях 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 (УБТ, 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 УБТ 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:**

- очень важным является проведения исследования 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.**

- 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 биопсатах.

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

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 оправдано.

#### 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 квадротерапии, 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

## Регіони з низкою резистентністю до кларитромицину

### Терапія першої лінії

**Положення 8:** в регіонах з низкою резистентністю до кларитромицину, в качестве емпірическої терапії першої лінії рекомендується кларитромицин-содержаща терапія і в качестве альтернативи — висмут-содержаща квадротерапія.

#### Уровень доказательності: 1a. Степень рекомендацій: A.

В цих регіонах до сих пор рекомендується стандартна ІПП-кларитромицин-содержаща терапія в качестве терапії першої лінії, і наравне з нею назначається висмут-содержаща квадротерапія, як альтернатива.

Було предложено декілька путей для збільшення ефективності ІПП-кларитромицин-амоксициллін/метронідазол содержащої терапії:

### Збільшення доз ІПП

**Положення 9:** використання високих доз ІПП (дважды в день) збільшує ефективність троїної терапії.

#### Уровень доказательності: 1b. Степень рекомендацій: 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 троичной терапии [120]. Кроме того, успех стандартной троичной 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 исследованих, где сравнивалось применение более сильных ИПП второго поколения, 40 мг эзомепразола дважды в день з ІПП первого поколения в стандартной дозировке также дважды в день [123]. Основой этого является разница в желудочній секреції, і при використанні більш сильних ІПП вона знижується більше. Відповідно до цими даними, збільшення дози ІПП, например, з 20 мг омепразола дважды в день до 40 мг эзомепразола або рабепразола дважды в день може збільшити ерадикаційний ефект на 8–12%.

### Збільшення тривалості лікування

**Положення 10:** збільшення тривалості троїної ІПП-кларитромицин-содержащої терапії з 7 до 10–14 днів збільшує успіх ерадикації на 5% і може бути целе-сообразним.

#### Уровень доказательності: 1a. Степень рекомендацій: 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 статистически значимый эффект, целесообразность такого подхода должна учитывать также другие факторы, например, такие как стоимость.

### Використання метронідазола

#### вместо амоксицилліна в качестве другого антибиотика

**Положення 11:** використання схем ІПП-кларитромицин-амоксициллін (ІКА) і ІПП-кларитромицин-метронідазол (ІКМ) терапії еквівалентно.

#### Уровень доказательності: 1a. Степень рекомендацій: 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 (OP=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.

### Використання адьювантної терапії

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

#### Уровень доказательності: 5. Степень рекомендацій: D.

Для улучшения эрадикационной терапии был использован лактоферин. Два мета-анализа получили похожие результаты и показали, что лактоферин увеличивает эффективность ИПП-кларитромицин содержащей троичной 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 троичной терапии показал многообещающие результаты (OP=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.

### Інші фактори

**Положення 13:** ІПП-кларитромицин-содержаща терапія не требує адаптації до конкретному пацієнту за виключенням дозування.

**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 не курильщиками (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-кларитромицина содержащей терапии и висмут-содержащей квадротерапии, рекомендуется левофлоксацин-содержащая тройная терапия.

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

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

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

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-левофлоксацин-амоксициллин [141,142]. Однако быстрый рост резистентности создаёт опасность снижения эффективности терапии в будущем. Подчёркивается, что левофлоксацин 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 левофлоксацину 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: А.**

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 высокоеффективного антибиотика с учётом исключения возможной резистентности. Кроме уже вышеупомянутых кларитромицина и левофлоксацина, 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: 1а. Степень рекомендаций А.**

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

біотику. Рекомендується використовувати солі висмута, для яких не описано появлення резистентності, тетрацилін, з редко виявляемою в Європі резистентністю, і метронідазол, резистентність *in vitro* якого можна преодоліти, збільшивши тривалість терапії.

В кількох дослідженнях була доказана хороша ефективність таких схем ерадикаційної терапії. Крім того, незважаючи на одночасний приєм великого кількості таблеток, комплаенс був повністю задовільним, а висмут-одержавчі схеми не збільшували кількість побочних ефектів по порівнянню з стандартною кларитроміцин-одержавчою тройною терапією [147].

Однак, препарати висмута доступні не во всіх регіонах. В таких випадках виникає необхідність використання послідовності схем ерадикаційної терапії. Існує необхідність вважати ідеальною, так як вона містить кларитроміцин, о резистентності до якого необхідно помніти. Дійсно, ефективність ерадикації, в випадку з кларитроміцин-резистентними штамами, становила 75% [110]. Також може застосовуватися не-одержавча висмут квадротерапія (так називається "спутникова" (concomitant) схема ерадикаційної терапії).

### **Втора лінія терапії**

#### **Положення 17:**

1. В регіонах з високою резистентністю до кларитроміцину після неудачі висмут-одержавчої квадротерапії, рекомендується використовувати левофлоксацин-одержавчу тройну терапію.

#### **Уровень доказательності: 5. Степень рекомендацій: D.**

2. Необхідно уважати зростаючу частоту резистентності до левофлоксацину.

#### **Уровень доказательності: 2b. Степень рекомендацій: B.**

Після неудачі ерадикаційної терапії другої лінії (висмут-одержавчої схеми ерадикаційної квадротерапії) рекомендується використовувати ИПП-левофлоксацин-одержавчу схему [141,142]. Однак, необхідно уважати зростаючу частоту резистентності до цього антибіотику.

### **Третя лінія терапії**

#### **Положення 18:** після неефективно проводження другої лінії терапії, ерадикаційна терапія має бути заснована на результатах тестів на чутливість до антибіотиків, якщо це можливо.

#### **Уровень доказательності: 4. Степень рекомендацій A.**

Подібні рекомендації також застосовуються на територіях з низкою резистентністю до кларитроміцину.

### **Подходи до лікування пацієнтів з алергією на пенициллін**

**Положення 19:** для пацієнтів з алергією на пенициллін в регіонах з низкою резистентністю до кларитроміцину в якості першої лінії терапії використовується схема ИПП-кларитроміцин-метронідазол. А на територіях з високою резистентністю до кларитроміцину предпочтітельно висмут-одержавча квадротерапія.

В регіонах з низкою резистентністю до фторхінолонів у пацієнтів з алергією на пенициллін, як альтернативний варіант другої лінії терапії, рекомендується використовувати левофлоксацин-одержавчу схему (спільно з ИПП і кларитроміцином).

#### **Уровень доказательності: 2c. Степень рекомендацій: B.**

В цих випадках, як часто в групах пацієнтів з троїною терапією (ИПП-кларитроміцин-метронідазол) вважається як найчастіше рекомендуемий схема в регіонах з низкою резистентністю до кларитроміцину [148]. Напротив, на територіях з високою резистентністю до кларитроміцину найбільш переважаючою схемою є ИПП-тетрацилін-метронідазол [149], як альтернативний варіант, з тією ж ефективністю можна використовувати висмут-одержавчу квадротерапію.

Хорошим альтернативним варіантом вважається використання схеми з левофлоксацином [150], однак її ефективність може зменшуватися через високу резистентність до цьому антибіотику в деяких регіонах.

### **Моніторинг після проведеної ерадикаційної терапії**

**Положення 20:** в якості неінвазивних методів контролю за ефективністю ерадикаційної терапії рекомендується використовувати як УВТ, так і лабораторний моноклональний стул-тест. В то ж час відомі методи не застосовуються.

#### **Уровень доказательності: 1a. Степень рекомендацій: A.**

**Положення 21:** контроль ефективності ерадикаційної терапії рекомендується проводити не раніше ніж через 4 тижні після її завершення.

#### **Уровень доказательності: 2b. Степень рекомендацій: B.**

В окремих випадках, наприклад, язви желудка або MALT-лимфоми желудка наступний моніторинг передбачає обов'язкове проведення верхньої ендоскопії з біопсією для підтвердження ефективності ерадикаційної терапії. Во всіх інших випадках використовуються неінвазивні методи.

В насташе час доказано, що дихальний тест може використовуватися як найкращий метод контролю ефективності ерадикаційної терапії [76]. Спорний залишається питання про час проведення контролю ефективності після завершення ерадикації. Возобновлення інфекції після виявлення хеликобактера через 6 місяців або через рік після проведення ерадикаційної терапії часто вважається як рецидив тієї ж інфекції, а не як істинне реінфікування. Поэтому предлаганий період в 4 тижні залишається спорним, але предполагалось збільшити його до 6 або 8 тижнів, однак результати попередніх даних не підтверджують подібні рекомендації.

#### **Положення 22:**

1. В випадку з неосложненими дуоденальними язвами рекомендується продовжувати лікування ИПП після проведення ерадикаційної терапії.

#### **Уровень доказательності: 1a. Степень рекомендацій: A.**

2. В випадку з язваючими дуоденальними язвами рекомендується пролонгація терапії ИПП.

#### **Уровень доказательності: 1b. Степень рекомендацій: A.**

*H. pylori* — ключовий фактор розвитку пептических язв, тому ерадикаційну терапію рекомендується 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 продлеваться 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 недель 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: А.**

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 комплаенса 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 распространность 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 распространностью *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 UBT 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: А.**

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 троекратном 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 кислотпродукцию) 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 вникание 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 мелкоидного происхождения и дисплазии слизистой желудка. Такие поражения прогрессируют в карциному при инфицировании *Helicobacter felis* [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 контролированные 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 сывороточного 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: C.**

*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: A.**

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 вариабельности онкогенного потенциала вирулентности бактерий отображается 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 A.**

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-1 $\beta$ . С того времени подобные данные получены для фактора некроза опухоли (TNF $\beta$ ), IL-8, IL-10, интерферона г [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 распознавающих 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 A.**

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 аденоракарциномы 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 сочетается 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: 2б. 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 adenокарциномы 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 adenокарциномы кишечного типа из слизистой без КМ [228].

Менее 1% случаев развития adenокарциномы 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 гипохлоргидрии;
2. Гипохлоргидрия 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 непрямые доказательства атрофического гастрита тела желудка как причины гипохлоргидрии [238]. У пациентов с гипохлоргидрией происходит избыточный рост в просвете желудка организмов слюнного (флора слюны) и кишечного типа. Исследования, где с контролем сравнивали лиц, получающих блокаторы кислотопродукции либо перенесших vagotomy, подтверждают, что гипохлоргидрия приводит к избыточному росту бактерий. Некоторые из этих организмов восстанавливают нитраты до нитритов, приводя к повышенном 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, существующих с *H. pylori*, отмечается при гипохлоргидрии и фармакологическом угнетении кислотопродукции [241–242].

В желудке при гипохлоргидрии 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 ахлоргидрии [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 воспаленную 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, регрессия атрофии наблюдалась только в теле желудка и практически никогда в антральном отделе. Одноголосно 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 контролированных исследованиях подтверждено благоприятный эффект эрадикации *H. pylori* в отношении преонеопластических 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 преонеопластических состояний.

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

Ряд когортных исследований и недавний метаанализ сообщают о сниженному 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 преонеопластических состояний/поражений [45]. Ранняя эрадикация *H. pylori* предотвращает рак желудка у пациентов с пептическими язвами [182,272]. При более выраженных (далеко зашедших) преонеопластических 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 каждого 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 антитромбоцитарными 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 преонеопластические 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: 2б. Степень рекомендаций: В.**

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 преонеопластические 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 преонеопластического маркера вместо атрофии [298].

**Положение 16:** эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка рассматривается 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 курильщики, 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: А.**

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 карьеры) 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: А.**

*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: А.**

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].

Вероятний 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 осуществляется как для профилактики, так и для лечения. Ее потенциал у

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

#### Положение 21:

- Преднеопластические состояния подлежат эндоскопическому мониторингу.
- 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 преонкопластическими 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 удаленииadenомы (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 преонкопластических 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» («screen-and-treat») <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
a) Преднеопластические состояния подлежат эндоскопическому мониторингу. b) Для определения корректных временных характеристик (периодичности и длительности эндоскопического контроля) требуются проспективные исследования.	2c	A

## Література

1. 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
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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Moayyedi P., Axon A.T. (1999) The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastrolesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 94: 3122–3125
8. Ikenberry S.O., Harrison M.E., Lichtenstein D. et al. (2007) The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest. Endosc.* 66: 1071–1075
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Moayyedi P. (2007) The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 21: 347–361
14. 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
15. 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
16. El-Omar E.M., Oien K., El-Nujumi A. et al. (1997) *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. 113: 15–24
17. De Vries A.C., van Grieken N.C., Loosman 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
18. Cullen D., Hawkey G., Greenwood D. et al. (2008) *H. pylori* and gastrolesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter*. 13: 352–360
19. O'Connor H.J. (1999) Review article: *helicobacter pylori* and gastrolesophageal reflux disease—clinical implications and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13: 117–127
20. 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
21. 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
22. Moayyedi P., Bardhan C., Young L. et al. (2001) *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastrolesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 121: 1120–1126
23. Qian B., Shijie M., Shang L. et al. (2011) Effect of *H. pylori* eradication on gastrolesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 16: 255–265
24. Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. (2000) Long-term omeprazole treatment in resistant gastrolesophageal reflux disease: efficacy, safetyand influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 118: 661–669
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. de Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F. et al. (2007) Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 12: 477–485
30. Lai K.C., Lau C.S., Ip W.Y. et al. (2003) Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17: 799–805
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. Schenck 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
37. 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
38. Moayyedi P., Wason C., Peacock R. et al. (2000) Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter*. 5: 206–214
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. Correa P., Fontanham 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
44. 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
45. 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
46. 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., Doglioni 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. Charlott 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 clinico-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 diseasea 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., Pietrojasti 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. Bass 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* infectionda critical review. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20: 1001–1017
77. Gisbert J.P., de la M.F., Abraira 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 antibodybased 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 trousse commerciales pour le diagnostic serologique de l'infection par *Helicobacter pylori*: etude multicentrique du Groupe d'étude Francais des *Helicobacters* (GEFH). *Feuillet 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 mucosaassociated 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-Schayek 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. Erzin 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 antibodybased 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 H2-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 biskalcitrate, 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 biskalcitrate, 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. Vallée 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 protonpump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Ann. Intern. Med. 147: 553–62
127. Haydee 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., Tchamgoué 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. Abdulla M., Annibale B., Capoccia 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., Sehopoulos 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

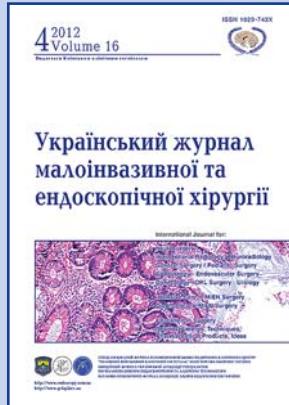
141. Gisbert J.P., Morena F. (2006) Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23: 35–44
142. Saad R.J., Schoenfeld P., Kim H.M. et al. (2006) Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based 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, tetracycline 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., Khorrami 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., Abraira 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) <sup>13</sup>C-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., Ikebara 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., Thibierge J.M. et al. (2003) Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology.* 124: 1408–19
188. Touati E., Michel V., Thibierge 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 risks 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. Jakuszyn P., Bingham S., Pera G. et al. (2006) Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso 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., Jakuszyn 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. Matsuhisa 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., Svrcik M. et al. (2010) Hereditary gastric cancer. *Pathologe.* 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) Intragastric 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) Intragastric 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., Habibzedah 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., Abasianik 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 gastro-protective 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 Leerdm 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., Urata 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. Sjodahl 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., Bontems 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 gastroscopic 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 clarithromycin-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. Aebscher 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

ПОДПИСКА 2013



## Глубокоуважаемые подписчики, читатели, авторы оригинальных статей!

«Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии» распространяется непосредственно каждому читателю/учреждению Украины редакцией напрямую.

Для получения журнала в 2013 году Вам/Вашему учреждению необходимо прислать заявку в произвольной форме в адрес редакции.

Прием научных статей к публикации проводится по электронной почте на адрес: [bomartin@yandex.ru](mailto:bomartin@yandex.ru)

Статьи должны отвечать всем требованиям

**Инструкций для авторов «Украинского журнала малоинвазивной и эндоскопической хирургии».**