

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

**ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2014

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Харченко Наталія В'ячеславівна	Завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кор. Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (заступник голови робочої групи з клінічних питань)
Ліщишина Олена Михайлівна	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», кандидат медичних наук, ст.н.с. (заступник голови робочої групи з методологічного супроводу)
Бабак Олег Якович	Завідувач відділу ДУ «Інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», професор, доктор медичних наук, Віце-президент Української гастроентерологічної асоціації
Степанов Юрій Миронович	Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Віце-президент Української гастроентерологічної асоціації, професор, доктор медичних наук
Матюха Лариса Федорівна	Завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор, доктор медичних наук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика — сімейна медицина»
Ткач Сергій Михайлович	Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професор, доктор медичних наук
Захараш Михайло Петрович	Завідувач кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Проктологія»
Звягінцева Тетяна Дмитрівна	Завідувач кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор, доктор медичних наук
Скрипнік Ігор Миколайович	Завідувач кафедри післядипломної освіти лікарів — терапевтів Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», професор, доктор медичних наук

Фомін Петро Дмитрович	Завідувач кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Хірургія»
Копчак Володимир Михайлович	Завідувач відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, професор, доктор медичних наук
Драгомирецька Наталія Володимирівна	Головний науковий співробітник, керівник відділу відновного лікування хворих гастроентерологічного профілю ДП «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології» МОЗ України, професор кафедри загальної практики та медичної реабілітації Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук
Свінціцький Анатолій Станіславович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професор, доктор медичних наук
Нікішаєв Володимир Іванович	Завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, ст. н. с., доктор медичних наук
Корендович Володимир Степанович	Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Гастроентерологія» Управління охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації, завідувач гастроентерологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Горбачевського
Дроговоз Світлана Мефодіївна	Професор кафедри фармакології Харківського Національного фармацевтичного університету, професор, доктор медичних наук
Червак Ігор Миколайович	головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Гастроентерологія» Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, завідувач гастроентерологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №8
Лопух Ігор Ярославович	Доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО імені П.Л.Шупика, кандидат медичних наук

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євген Леонідович Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Шилкіна Олена Олександрівна Начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

Стаднюк Леонид Антонович Завідувач кафедри терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика професор, доктор медичних наук

Фадєєнко Галина Дмитрівна Директор Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор

Дата наступного перегляду: 2017 рік

ЗМІСТ

Список скорочень

Шкала рівнів доведеності і градації рекомендацій

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

- I Епідеміологія
- II Діагностика, типовість, стан резистентності, тестування несприйнятливост
- III Показання для терапії інфекції *Helicobacter pylori* при доброякісних захворюваннях
- IV Профілактика і лікування новоутворень шлунка MALT-лімфома, рак шлунка MALT-типу (*виключено*)
- V Терапія *H. pylori* – інфекції
- VI Особливості інфекції *Helicobacter pylori* у дітей і підлітків (*виключено*)
- VII Пептичні виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, які не викликані інфекцією *Helicobacter pylori*

Список літератури

Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови

Список скорочень

АСК	–	ацетілсаліцилова кислота
ІПП	–	інгібітор протонної помпи
НППЗ	–	нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби
ЦОГ-1	–	циклооксигеназа – 1
ЦОГ-2	–	циклооксигеназа – 2
DGVS	–	Німецьке Товариство захворювань шлунково-кишкового тракту і обміну речовин
CagA	–	цитотоксин-асоційований антиген
H. Pylori	–	Helicobacter Pylori
MALT	–	екстранодальна мукозасоційована лімфома (mucose-assosiated lymphoid tissue)
VacA	–	вакуолізований цитотоксин

ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНOSTII ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ
DGVS. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit, грудень 2008.

ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНOSTII

Сила рекомендацій	Рівень доказовості	Коментар
A	1	Систематичний огляд (SR) на предмет однорідності рандомізованих контрольних досліджень (RCT) (відсутність різномірності результатів окремих досліджень)
B	2a	Систематичний огляд когортні досліджень на предмет подібності даних
	2b	Індивідуальні когортні дослідження плюс RCT низької якості (подальші дослідження <80%)
C	3	Систематичний огляд на предмет збігу даних контрольних досліджень, а також індивідуальні контрольні дослідження: EG3
C	4	Серії досліджень і когортні дослідження, а також контрольні дослідження низької якості (тобто когорта: не позначена чітко контрольна група, відсутність вимірювань результатів, а також відсутність роз'яснень в експериментальній і контрольній групі, недостатні подальші дослідження; контроль прецедентів: не позначена чітко контрольна група).
D	5	Експертна думка або необґрунтовані, суперечливі результати дослідження зі встановленням ступеня очевидності.

ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

A	Узгоджені дослідження із рівнем доказовості 1
B	Узгоджені дослідження із ступенем очевидності 2 або 3 / або екстраполяція результатів досліджень із рівнем доказовості 1
C	Дослідження із ступенем очевидності 4 або екстраполяції між результатами досліджень із рівнем доказовості 2 або 3
D	Експертна думка або необґрунтовані, суперечливі результати дослідження зі встановленням рівнем доказовості

ГРАДАЦІЇ КОНСЕНСУСУ

Твердий консенсус	Погоджено більше 95% учасників
Консенсус	Погоджено більше 75-95% учасників
Прийнято більшістю	Погоджено більше 50-75% учасників
Відсутність консенсусу	Погоджено менше 50% учасників

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Численні епідеміологічні дослідження довели, що пептична виразка дванадцятипалої кишки, яка відноситься до кислотозалежних захворювань, виявляється у 8–10% дорослого населення працездатного віку. За даними МОЗ України, захворюваність виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в Україні в 2010 році склала 127,3 на 1000 населення, поширеність - 2299,4. У країнах СНД за останні 15 років реєструється збільшення абсолютного і відносного числа хворих з ускладненим перебігом пептичної виразки дванадцятипалої кишки більше, ніж у 2,5 рази. Пептична виразка залишається провідною причиною зниження якості життя, працездатності та розвитку ряду ускладнень, в тому числі ургентних, наприклад гострих шлунково-кишкових кровотеч. Зростає смертність від ускладнень пептичних виразок. Тому розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги для пацієнтів з пептичною виразкою є надзвичайно актуальним завданням, яке виконано в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснено на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної директиви **DGVS – Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankheit, Germany, грудень 2008**. Окремі положення цієї настанови адаптовані з **Міжнародного Консенсусу Маастрихт IV (2011 р.)** в частині лікування пацієнтів з *H. pylori* –позитивною пептичною виразкою.

Підтвердженою виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки вважається виразка слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки (відповідно), яка знайдена в ході проведення ендоскопічного обстеження. Виразка представляє собою ураження епітелію, що зачіпає м'язову пластинку слизової оболонки

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при пептичній виразці. Вона не призначена для інтерпретування або застосування в якості стандарту лікування. Стандарти лікування визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку, і можуть піддаватися змінам у міру вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування. Виконання рекомендацій настанови не є гарантом успішного результату захворювання в кожному разі, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідним(-и) працівником(-ами) охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятих методів лікування.

DGVS - Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit, Germany, грудень 2008:

I. Епідеміологія

I.1. Поширеність інфекції Helicobacter pylori коливається залежно від географічного розташування (промислові держави і країни, що розвиваються), етнічної приналежності і соціально-економічного статусу. Інфекція збільшується залежно від вікових критеріїв. Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1с, без голосування.

Поширеність інфекції *H. pylori* сильно коливається як між промисловими державами і країнами, що розвиваються, так і всередині окремих співтовариств (1-4). Коливання між різними етнічними групами є наслідком різної інтенсивності схильності до *H. pylori* (соціальні фактори, харчування і фактори навколишнього середовища) (5-7). Підвищена генетична чутливість до *H. pylori* не доведена (8). Також після імміграції в промислову державу, країна народження є фактором ризику для виникнення інфекції *H. pylori*, при цьому, правда, ризик залежить від терміну перебування в країні імміграції (9). Поширеність інфекції залежить від соціально-економічного статусу (професія, прибуток, житлова ситуація), зокрема, в період дитинства, коли частіше за все відбувається зараження (10).

Поширеність *H. pylori* показує приріст всередині однієї популяції, залежний від віку (~1% на кожний рік життя в промислових державах). Це пояснюється як вираження ефекту когорти народжуваності (11,12). В країнах, що розвиваються, спостерігається висока поширеність цієї інфекції у людей молодше 20 років, а кульмінація припадає на 20-30 років, тому близько 80% цієї вікової групи інфіковані (13).

I.2. Рівень захворюваності Helicobacter pylori в Німеччині складає 5% (у дітей) і 24% (у дорослих). Цей показник набагато вище в іммігрантів (36%-86%). Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1с, без голосування.

Рівень захворюваності інфекцією *H. pylori* німецьких дітей у віці 5-7 років складає 5-7% (14). У чоловіків/жінок молодше 30 років цей показник складає 25% / 30%, у віці 30-34 років – 19% / 16%, у віці старше 35 років – 12% / 24% (15,16). В Німеччині захворюваність також сильно залежить від національності та країни народження. В іммігрантів та їх дітей у віці 5-7 років процентне співвідношення складає 36-44%, у дорослих у віці 25-45 років – 52-86% (14-16).

Коментар робочої групи:

*В Україні проведено ряд клінічних досліджень з визначення рівня інфікованості *H. pylori* різних вікових груп за допомогою серологічного обстеження, які показали, що більше 70% дорослого населення є інфікованим *H. pylori* (Харченко Н.В., 2000; И.Л.Кляритська, В.В. Тищенко, 2001). Дослідження, проведені в 2005 році на базі Житомирського обласного клінічного діагностичного центру за допомогою швидкого уреазного тесту показали рівень інфікованості населення *H. Pylori* до 85-90% серед пацієнтів з диспептичними скаргами по*

Житомирській області. Проте популяційного дослідження зроблено не було, тому рівень інфікованості населення України достовірно не відомий.

I.3. Частота захворюваності *Helicobacter pylori* в багатьох країнах зменшується.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1с, без голосування.

Поліпшення стандарту життя веде до зменшення зараження інфекцією *H. pylori* (12,17-19).

I.4. *Helicobacter pylori* переноситься від людини до людини. Конкретний шлях передачі (орально-оральний, гастрально-оральний, фекально-оральний або їх комбінації) неясний.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2b, твердий консенсус.

H. pylori культивується з блювотних мас, випорожнення і слини (20,21). Зокрема, вміст шлунка у вигляді блювотних мас показує високий вміст бактерій (21). Передача *H. pylori* контактним особам спостерігається після спалахів гострих гастроінтестинальних інфекцій (22). Близький контакт із зараженими секретами людського тіла всередині сім'ї пояснює випадки захворюваності, що почастішали, всередині сім'ї (див. I.5). Прямих доказів стосовно інфікування *H. pylori* від тварин немає, хоча наявність бактерії була доведена у приматів і рідше в інших видів тварин (23-25).

I.5. Тісний контакт дітей з дорослими, інфікованими *H. pylori*, всередині сім'ї є основним шляхом передачі інфекції.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2b, твердий консенсус.

Коментар: Передача *H. pylori* всередині сім'ї має численні докази (26-29). Існує висока молекулярно-біологічна ідентичність по материнській лінії окремих штамів *H. pylori* з тими, які були знайдені у інфікованих дітей (30,31). Кількість членів сім'ї і розмір житлової площі вважаються додатковими факторами ризику (32). Перш за все, старші брати або сестри є екстраполяторами інфекції *H. pylori* (26,28,33). Відсоток захворюваності вище всього у дітей молодше 3 років, а у віці від 5 років істотно падає (34).

I.6. Описано зараження питної води і продуктів харчування інфекцією *H. pylori*. Передача мікроорганізму через водоймища або стічні води суперечлива, і ця тема є предметом дискусій.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2b, твердий консенсус.

Значення водоймищ або стічних вод як можливих джерел інфекції надто суперечливі (10,35-39). Проводилися роботи по виявленню ДНК *H. pylori* у водоймищах і стічних водах, але докази їх наявності з культурних міркувань описувалися рідко (38-40). Внаслідок обмежених метаболічних і регуляторних функцій тривале екстрагастральне життя *H. pylori* поза шлунково-кишковим трактом малоімовірне (41).

I.7. Відсоток рецидивів у дорослих, які проживають в промислових країнах, після успішного проведення ерадикаційної терапії низький.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1b, консенсус.

Відсоток рецидивів інфекції у дорослих після проведення успішної ерадикаційної терапії проти *H. pylori* складає 1% на рік у промислових країнах і 13-24% у країнах, що розвиваються (42). Відсоток рецидивів у дітей молодших 5 років складає 2% на рік (34,43).

I.8. Не існує визнаних профілактичних стратегій для запобігання зараженню *H. pylori*. На даний момент немає дієвого щеплення проти цієї інфекції.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, твердий консенсус.

На даний момент не існує дієвого щеплення проти *H. pylori*. Згідно з оцінкою ситуації ефективна вакцина за 10-річною програмою вакцинації могла б привести до суттєвого зменшення захворюваності на *H. pylori* і викликаних цією інфекцією захворювань, а враховуючи рівень ефективності, в 55% випадків ця вакцина була б ще і економічно вигідною (44-58).

I.9. Пептичні виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, дистальна карцинома шлунка і первинна гастральна В-клітинна лімфома є захворюваннями, які пов'язані з *Helicobacter pylori*.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, твердий консенсус.

Інфекція *H. pylori* індукує хронічний активний гастрит. Можливими ускладненнями або захворюваннями внаслідок неї можуть стати: пептична виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки, дистальна аденокарцинома шлунка, В-клітинна лімфома маргінальної зони – MALT лімфома (mucosa-associated lymphoid tissue) і дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL) шлунка (59-63).

Інфекція *H. pylori* підвищує ризик розвитку дистальної шлункової карциноми в 2-3 рази (OR 1,92-2,56) в порівнянні з неінфікованими людьми. Згідно зі статистичними даними співвідношення шансів (OR) – відсоток виникнення некардіальної карциноми за даними мета-аналізу складає 2,97-3,08, а кардіальної карциноми 0,99-1,23 (без ризику). Зв'язок *H. pylori* із різними типами шлункової карциноми однаково висока: кишковий тип: OR 2,49-4,45; дифузний тип: OR 2,58-3,39 (65-70). Відносні ризики зростають, якщо перед встановленням діагнозу карциноми проводять аналіз сироватки на наявність інфекції *H. pylori* (OR 5,9). Зв'язок між *H. pylori* і карциномою шлунка може бути суттєво недооцінений з причини зникнення збудника в ході ракового захворювання, а також залежно від інших маркерів сироватки (70,71). Серед інфікованих *H. pylori* наявність у сироватці позитивного гена А (CagA), сполученого з цитотоксином, збільшує ризик раку шлунка або некардіальної карциноми на 1,64 / 2,01 (69).

Захворюваність MALT-лімфою залежить від розповсюдження *H. pylori*. Відносний ризик розвитку первинної шлункової лімфоми за наявності серологічної інфекції *H. pylori* під час проведення контрольних медичних досліджень виріс в 6 разів (72). Роль JHP 950 в якості генетичного маркера для виникнення гастральної MALT-лімфоми являється предметом дискусій, після того, як під час проведення

досліджень ризик розвитку В-клітинної лімфоми крайових зон MALT виріс в 3 рази (73). Бактерія *Helicobacter heilmannii*, що зустрічається переважно у тварин, спостерігається у вигляді захворювання людей в 0,5% випадків, і також пов'язана з розвитком MALT-лімфоми шлунка (74,75).

I.10. Існує професійний ризик інфікування *Helicobacter pylori*.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1с, консенсус.

Прямий контакт лікуючого або обслуговуючого персоналу із інфікованими пацієнтами представляє фактор ризику (76-80). Наскільки високий додатковий ризик інфікування представляє специфічна медична діяльність із високим рівнем контакту з оральними, шлунковими або фекальними секретами (наприклад, ендоскопія, стоматологія) однозначно не встановлено.

II. Діагностика, типовість, стан резистентності, тестування несприйнятливості

II.1. Наступні методики наявні в розпорядженні та можуть застосовуватися для діагностики інфікування:

а) інвазивні методики, тобто на основі біопсій, взятих при проведенні езофагогастродуоденоскопії:

- швидкий уреазний тест;
- гістологія;
- культура;
- ПЛР або ПЛР в реальному часі для виявлення збудника;
- ПЛР або ПЛР в реальному часі для виявлення резистентних мутацій збудника;

б) неінвазивні методики:

- дихальний тест на сечовину (маркування ^{13}C або ^{14}C);
- тест випорожнення на антиген (на основі моноклональних антитіл);
- виявлення антитіл в сироватці.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1а, твердий консенсус.

Для встановлення чутливості і специфічності тестів скористайтесь загальною таблицею величин, за умови відсутності факторів, що заважають (див. коментар до розділу II.3).

		Чутливість (%)	Специфічність (%)
Інвазивні методи	культура (81-83)	70-90	100
	гістологія (81-83)	80-98	98
	швидкий уреазний тест (81-83)	90-95	90-95
	ПЛР (84,85)	90-95	90-95
Неінвазивні методи	дихальний тест на сечовину (86,87)	85-95	85-95
	тест випорожнення на антиген (на основі моноклональних антитіл) (88)	85-95	85-95
	IgG- виявлення антитіл в сироватці (83;89;90)	70-90	70-90

Жоден з методів тестування не є 100% точним. За винятком специфічності культури, яка за визначенням розглядається як 100%, кожний метод має обмеження в точності. При кваліфікаційних випробуваннях нових методик тестування як довідковий матеріал враховуються тотожні результати декількох апробованих тест-методик (81-83). При інвазивних методиках матеріал біопсій відбирається як з антрального відділу шлунка, так і з тіла шлунка. Оскільки колонізація слизової *H. pylori* має плямистий розподіл, чутливість зростає з кількістю біопсій (91). Місця для відбору біопсійного матеріалу повинні відповідати рекомендації Updated Sydney (92), тобто дві біопсії в антральному відділі шлунка, 2-3 см від воротаря шлунка, по одній на малому і великому вигині; дві біопсії в тілі шлунка, одна на малому вигині 4 см оральної складки кута шлунка, одна на великому вигині 8 см дистально кардії. Рекомендації створені з метою реєстрації місць для забору біопсії матеріалу з високою щільністю мікроорганізмів, тобто антральний відділ шлунка і великий вигин, так і місць з високою поширеністю незлоякісних виразок (малий вигин, тіло шлунка). Якщо стоїть питання про наявність незлоякісних виразок, потрібно провести біопсію на складці кута шлунка (92,93). В інших випадках інтерес становлять тільки місця з очікуваною високою кількістю мікроорганізмів, тобто одна біопсія в антральному відділі шлунка і одна в тілі шлунка на великому вигині (94,95). Частіше більш висока щільність *H. pylori* зустрічається в антральному відділі шлунка, ніж в тілі шлунка, але при низькому рівні кислотності, зокрема, *H. pylori* може бути знайдений і в самому тілі шлунка (96-98).

ПЛР- методики для виявлення *H. pylori* і резистентних мутацій збудника були достатньо досліджені (84,85), але вони мало доступні.

В якості недостатніх способів для виявлення імунітету проти *H. pylori* на даний момент вважається аналіз на антитіла в сечі (99) або слині, а також швидкий тест на антитіла в цілісній крові (100,101).

Тест- набори для виявлення IgG- антитіл до *H. pylori* в сироватці повинні бути прийняті в Європі, оскільки *H. pylori* має високу генетичну нестабільність, яка особливо проявляється при порівнянні людей з різних континентів (89, 102,103).

П.2. Для діагностики наявності інфекції *H. Pylori*, в основному, підходять методи тестування, які виявляють бактерію (гістологія, розведення збудника) або репрезентативний антиген (антиген-тест випорожнення), або специфічний продукт обміну речовин (аміак при проведенні швидкого уреазного тесту, двоокис вуглецю при дихальному тесті на сечовину).

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, консенсус.

Паралельно з інвазивністю методи тестування розділяються на прямі і непрямі методи виявлення збудника. Пряме тестування знаходить інфекцію, що є в даний момент, в той час як непряме тестування спрямовано на виявлення антитіл і показує як інфекцію, що має місце в даний момент часу, так і перенесену в минулому. За винятком епідеміологічних досліджень, в яких перенесена інфекція може представляти інтерес (104), в клінічній ситуації позитивний серологічний тест, який може свідчити про минулу інфекцію, а не про її актуальну наявність, може бути некоректно розцінений (94,95). Наступною причиною помилково-позитивного серологічного тесту сироватки можуть стати перехресно-реагуючі

антитіла. Помилково-негативний серологічний тест сироватки може зумовити відсутність імунної відповіді або підпорогові титри антитіл.

II.3. Вибір проведення методу тестування залежить від поставленого питання і особливих індивідуальних характеристик.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2, консенсус.

Паралельно з інвазивністю необхідна точність результату тестування є важливим аспектом при виборі. Наприклад, при епідеміологічній постановці завдання, як правило, застосовуються неінвазивні тести. В клінічній ситуації показаннями для інвазивного методу проведення тестування можуть бути як необхідність діагностики *H. pylori*, так і клінічні показання для проведення ендоскопії верхнього травного тракту, наприклад, якщо стоїть питання про органічну причину диспепсії або для контролю перебігу виразки шлунка.

Паралельно з вказаними сенситивністю і специфічністю поширеність інфекції суттєво впливає на попередню відповідь щодо позитивних або негативних результатів тестування.

Наприклад, можливе позитивне значення результату тестування складає 50%, якщо, не дивлячись на чутливість, рівню 90%, поширеність захворювання дорівнює лише 10%. При виборі методів і оцінюванні результатів тестування слід враховувати фактори, які можуть привести до помилково-негативних або помилково-позитивних результатів. Помилково-негативні результати можуть бути обумовлені невисокою щільністю колонізації бактерії (94,95,105). Щільність колонізації сильно залежить від індивідуальної нестабільності, водночас, зазвичай показники щільності істотно зменшуються після проведення терапії інгібіторами протонної помпи або антибіотиками проти *H. pylori* при атрофії слизової оболонки шлунка (105-108) або MALT-лімфомі (109).

Гістологія, як правило, має саму високу чутливість. Але і вона не гарантує 100%-ий результат, тому що колонії *H. pylori* розподілені плямами і можуть не потрапити до біопсійного матеріалу. Крім того, гістологія залежить від медичного співробітника, що працює з матеріалом. Чутливість дихального тесту на сечовину порушується після часткової резекції шлунка, чому сприяє зменшена площа слизової оболонки шлунка (110). Спостерігається зниження чутливості швидкого уреазного тесту при гострій гастроінтестинальній кровотечі, причина якого поки не повністю зрозуміла (111-115).

Помилково-позитивні результати при певних прямих методах досліджень можуть бути наслідком розростання бактерій в шлунка (116,117). Відповідні тести обміну речовин показують значення культури *H. pylori* як 100% умовні величини. Помилково-позитивний гістологічний висновок зустрічається дуже рідко, тому специфічність гістології при цій умові вважається практично 100% (118). Додатковою перевагою гістології є можливість виявлення більш рідкісної інфекції *Helicobacter heilmannii* (119). Всупереч тестам, що базуються на активності уреаз *H. pylori*, маються на увазі швидкі тести на виявлення уреаз і дихальні тести на сечовину, стрімке зростання в шлунку бактерій, які утворюють уреазу, є основною причиною помилково-позитивних результатів тестів (116,117).

II.4. Для проведення достовірної діагностики *Helicobacter pylori* потрібно дотримуватися наступних мінімальних тимчасових інтервалів без

застосування супресивної терапії: 2 тижні після завершення терапії інгібіторами протонної помпи і 4 тижні після попередньої ерадикаційної терапії або лікування антибіотиками.

Сила рекомендацій 3, рівень доказовості 3, консенсус.

Чутливість всіх прямих методів тестування зменшується внаслідок обставин, які призводять до зменшення щільності мікроорганізмів. Зменшення щільності мікроорганізмів спостерігається після проведення терапії інгібіторами протонної помпи (120-126) або антибіотиками. Ведуться дискусії про те, чи зменшують чутливість антагоністи H₂- рецепторів (120). Після завершення такої терапії повернення до первинної непроникності для мікроорганізмів займає від декількох днів до декількох тижнів, проте, цей процес залежить ще і від інтенсивності і тривалості попередньої терапії. В клінічній практиці це є проблемою, оскільки при диспепсії часто проводять терапію інгібіторами протонної помпи і тільки потім дається направлення на діагностику *H. pylori* або ендоскопію. Для того, щоб запобігти найчастіше помилково-негативних результатів тестувань, потрібно враховувати цю рекомендацію (43).

II.5. Щоб діагностика *Helicobacter pylori* вважалася достовірною, два результати тестувань повинні бути позитивними. При різних висновках слід провести додаткову діагностику. За наявності пептичної виразки дванадцятипалої кишки одного (єдиного) позитивного результату достатньо для прийняття рішення про вибір терапії.

Сила рекомендацій 3, рівень доказовості 3, загальна згода

Це положення частково відрізняється від ранніх рекомендацій, а також актуальних рекомендацій інших країн, в яких одного результату відповідного методу тестування виявляється достатньо (47). Актуальна вимога про те, щоб результати мінімум двох тестувань співпадали, обґрунтовується низькою і все більш зменшуваною поширеністю інфекції *H. pylori* в промислових країнах. При зменшуваній поширеності зменшується вірогідність прогнозу позитивного результату, як це вказується в коментарі до II.3. Зокрема, у молодих пацієнтів очікується зменшення поширеності захворювання.

Пацієнтам, яким на підставі ендоскопії призначається діагностика на наявність *H. pylori*, рекомендуються швидкий тест на уреазу і гістологія для виявлення збудника. Виявлення культури доцільно в тому випадку, якщо необхідне встановлення рівня резистентності. Якщо результати швидкого тесту на уреазу і гістології відрізняються, застосовується неінвазивний метод тестування. Гістологічна комбінація зі знайденої *H. pylori* і типовим *H. pylori*-асоційованим гастритом є достатньою підставою для проведення спеціального гістопатологічного дослідження з подальшим встановленням діагнозу (41,128).

II.6. Патогенні фактори *Helicobacter pylori* частково є причиною розвитку захворювань, обумовлених наслідком *Helicobacter pylori*-асоційованого гастриту, наприклад, пептичної виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки або карциноми шлунка.

Сила рекомендацій A, рівень доказовості 1, твердий консенсус.

Планове обстеження на відповідні фактори вірулентності проводитись не повинно.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2, твердий консенсус.

Певні характеристики збудників, як наприклад, цитотоксин-асоційований антиген CagA, спеціальні алелі вакуолізованого цитотоксину VacA, а також прозапальні поверхневі протеїни IceA, BabA і OipA нерідко пов'язують з певними картинами захворювань, таких як виразка або карцинома (129-133). Загальною відмінною рисою цих факторів є те, що всі вони супроводжуються посиленою запальною реакцією слизової оболонки шлунка. Вказані протеїни наявні або не у всіх штаммах *H. pylori*, або, як у випадку з VacA, представлені в різних варіаціях (алелі). Як правило, вони виявляються в ізольованій *H. pylori* за допомогою молекулярно-генетичних методик, наявність CagA може бути визначена непрямим способом через відповідні специфічні антитіла сироватки. Хоча і показано, що фактори вірулентності в значному ступені асоціюються з певними ускладненнями, не допускається висновок про те, що у кожному окремому випадку дійсно йдеться про ускладнення. Кожне ускладнення описано залежно від збудника захворювання, та з економічних причин, у тому числі, беруться до уваги регіональні відмінності, зокрема, між Азією і рештою світу (134). Розуміння патогенних і вірулентних факторів етіології збудника поки не дає можливості робити гарантовані висновки щодо клінічного перебігу інфекції *H. pylori*.

Тому планове обстеження на фактори вірулентності не показано.

II.7. Тестування резистентності після першої невдалої терапії і терапія другої лінії, заснована на контролі чутливості, підходять для того, щоб мінімізувати розвиток резистентності у резервних антибіотиків. Ці процедури рекомендуються вже після першої невдалої терапії, коли призначається повторна ендоскопія.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2, прийнято більшістю (додаткове голосування електронним шляхом).

Кожне лікування за допомогою антибіотиків супроводжується виникненням або селекцією протимікробної резистентності як у збудника, так і у фізіологічної флори. Емпірична терапія виправдовує себе тільки в тому випадку, якщо на основі передбачуваної резистентності збудника очікується хороший ефект (>90%). Внаслідок сприятливої ситуації відносно первинної резистентності *H. pylori* в Німеччині така терапія призначається пацієнтам без попереднього лікування. Після одноразової невдачі проведеної терапії в більш ніж 50% випадків спостерігається резистентність до метронідазолу і кларитроміцину. Невдалі попередні терапії для *H. pylori* є істотними чинниками ризику для виникнення і селекції відповідних характеристик несприйнятливості. Це було доведено Національним дослідницьким центром у сфері *Helicobacter pylori* в ході проспективного дослідження, яке ще триває, на 1000 пацієнтах, які були повністю обстежені (публікація на підготовчому етапі). Якщо очікується резистентність, то, як показує досвід, цілеспрямована, заснована на антибіотикограмі терапія, збільшує відсоток успішності (135,136). Нецільове застосування антибіотиків другої лінії супроводжується ризиком виникнення резистентності до антибіотиків другої лінії, що при цілеспрямованому використанні мінімізується (137). Мікробіологічне

дослідження з розведенням і антибіотикограмою збудника при неясній картині резистентності (наприклад, після першої невдалої терапії) дозволяє призначити необхідну терапію. Такий порядок дій після першої невдалої терапії був рекомендований для Німеччини ще в 2004 р. (138).

Коментар робочої групи:

За даними деяких наукових досліджень, які проводились в Україні, спостерігається досить висока резистентність до метронідазолу (22%) [1,2], тому в якості ерадикаційної терапії першої лінії недоцільно використовувати схему з метронідазолом. Резистентність до кларитроміцину сягає 8-10%, в середньому 6,7% [3,4]. Тому в якості терапії першої лінії доцільне призначення трикомпонентної схеми ІПП+амоксицилін+кларитроміцин, а терапії другої лінії – чотирьохкомпонентну схему або послідовну терапію.

II.8. Якщо після першої невдалої терапії не була проведена ендоскопія, то при повторній невдачі, як правило, проводяться ендоскопія з відбором матеріалу для біопсії для перевірки культури і чутливості.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2b, прийнято більшістю (додаткове голосування електронним шляхом).

Після неодноразової невдалої терапії в 80% випадків вирошуються ізоляти *H. pylori*, які відображають резистентність до найважливіших по ступеню ефективності проти мікроорганізмів антибіотиків – кларитроміцину і метронідазолу (ResiNet, дослідження, що ведуться). Паралельно спостерігаються квоти резистентності, що збільшуються, перш за все, до хінолонів, рідше до рифабутину і тетрацикліну (ResiNet, дослідження, що ведуться). Шанси на проведення успішних емпіричних схем терапії дуже обмежені. В такій ситуації вирощування і контроль чутливості збудника роблять можливість вибору цілеспрямованої терапії, навіть за ускладнених умов.

Коментар робочої групи:

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні бактеріологічні дослідження *H. pylori* з визначення чутливості бактерії до антибіотиків рутинно не виконуються, тому необхідно проводити емпіричну терапію. Водночас, необхідно зазначити, що розвиток матеріально-технічної бази для проведення такого дослідження в Україні сприятиме успішному лікуванню пацієнтів після невдалої ерадикаційної терапії.*

II.9. Е-Тест застосовується в рутинній діагностиці для визначення рівня чутливості *Helicobacter pylori*.

Сила рекомендації D, рівень доказовості 5, консенсус.

Золотим правилом для перевірки чутливості бактерій, що повільно зростають, є розведення в агар-агарі. Однак, метод розведення в агарі в рутинній діагностиці важко стандартизувати через нестабільність використовуваних антибіотиків, дисперсію живильного середовища та посівний ефект.

Різноманітні дослідження показують, що Е-тест може замінити застосування методу розведення в агарі без значних похибок.

Різні дослідження показали, що Е-тестування на практиці може замінити метод розведення в агарі без істотної втрати якості (95,139-141).

Ерадикаційним антибіотикам – кларитроміцину, рифабутіну, левофлоксацину, тетрацикліну і амоксициліну властиві відповідні молекулярні механізми антимікробного розвитку резистентності. Як правило, вони базуються на мутаціях відповідних мікробних рецепторних молекул і в окремих випадках підтверджують на молекулярно-генетичному рівні фенотипічну резистентність (95). Для несприйнятливості до метронідазолу не відомий жоден молекулярний механізм з універсальною ефективністю (95). Тому фенотипічне випробування (Е-тестування або метод розведення в агарі) на даний момент залишаються єдиною можливістю ідентифікації резистентності *H. pylori* до метронідазолу.

Для протимікробної терапії *H. pylori*, що базується на засадах резистентності, слід враховувати, що випробування ступеня чутливості *H. pylori*, як і у випадках з іншими бактеріями, дає інформацію про несприйнятливість *in vitro* до певного антибіотика. Фактичне клінічне значення несприйнятливості *in vitro* потрібне через особливі фармакокінетичні показники в шлунковому слизу, що повинно підтверджуватися клінічними випробуваннями. Антибіотики для ерадикаційного лікування повинні призначатися не тільки виходячи з результатів протимікробного випробування на чутливість, але і виходячи з досвіду клінічних випробувань.

III. Показання для терапії інфекції *Helicobacter pylori* при доброякісних захворюваннях

III.1. Пептична виразка:

Наявність інфекції *Helicobacter pylori* при пептичній виразці шлунка або дванадцятипалої кишки є обов'язковою умовою для проведення лікування з метою ерадикації хвороботворних мікроорганізмів. Показання для проведення терапії зберігає силу, навіть якщо виразка залікована або анамнестична.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, твердий консенсус.

Існує багато гомогенних мета-аналізів в цій сфері (142-148).

Коментар робочої групи:

Оскільки зміст підрозділів III.2., III.3, III.4 III.5, III.6, а також розділу IV «Профілактика і лікування новоутворень шлунка MALT-лімфома, рак шлунка MALT-типу» не відноситься до клінічних питань, що розглядаються в даній адаптованій клінічній настанові, вони не включені до тексту документу.

V. Терапія *H. pylori* - інфекції

V.1. Перед терапевтичними заходами з лікуванням інфекції *Helicobacter pylori* паралельно із загальними наявними ознаками повинно проводитися фактичне виявлення інфекції.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Практично всі гастродуоденальні захворювання настільки у високому ступені пов'язані з наявністю *H. pylori*, що можна відмовитися від фактичного виявлення цієї інфекції. Це також поширюється на пептичну виразку дванадцятипалої кишки

(62,63). В поодиноких випадках, навіть якщо результат аналізів на *H. pylori* негативний, ерадикація може привести до регресії лімфоми, але тільки якщо *H. Pylori* – негативна MALT-лімфома шлунка знаходиться в початковій стадії (див. IV.10).

V.2. У разі знайденої ендоскопічним методом пептичної виразки дванадцятипалої кишки достатньо одного 100%-но позитивного швидкого уреазного тесту, щоб почати ерадикаційну терапію.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Оскільки у хворих на виразку дванадцятипалої кишки інфекція *H. pylori* зустрічається часто, підтвердження у вигляді аналізу на уреазу додатково зменшує вірогідність помилково-позитивних результатів. При функціональній диспепсії інфекція повинна бути підтверджена за допомогою додаткового методу, оскільки причиною низького рівня поширення *H. Pylori*, особливо у дітей і підлітків, відсоток помилково-позитивних результатів неприйнятно високий.

V.3. Одного серологічного доказу на наявність антитіл до *Helicobacter pylori* або його фактору вірулентності недостатньо для прийняття рішення про терапію.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Слід враховувати, що при невисокій апріорі ймовірності наявності інфекції *H. pylori*, як, наприклад, в Німеччині у дітей та підлітків, великий ризик помилково-позитивних результатів (див. II.1.-5). Серологічний метод часто не підтверджує і не свідчить про те, чи активна інфекція.

V.4. Прогнозування резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків, які використовуються для лікування інфекції, має високе терапевтичне значення.

Сила рекомендацій A, рівень доказовості 1a, консенсус.

Заздалегідь проведені терапевтичні заходи із застосуванням антибіотиків – у тому числі при лікуванні інших захворювань обов'язково повинні враховуватися при виборі терапевтичного методу. Резистентність до метронідазолу істотно знижує успішність потрійної терапії, що містить метронідазол. На основі проведеного мета-аналізу італійський метод потрійної терапії (ІПП, кларитроміцин, імідазол) показав себе ефективним у більше, ніж 70% пацієнтів. Резистентність до кларитроміцину означає практично повну втрату ефективності італійського і французького методів потрійної терапії (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин). Прогнозована резистентність до амоксициліну зустрічається надто рідко. При резистентності до так званих резервних антибіотиків (левофлоксацин, моксифлоксацин, тетрациклін, рифабутин) потрібно чекати зниження ефективності (300-304).

V.5. Факторами, що піддаються впливу, для ефективності терапії проти *Helicobacter pylori* є прихильність до лікування, тютюнопаління і рівень пригнічення кислотності.

Сила рекомендацій B, рівень доказовості 2b, консенсус.

Дані ґрунтуються на проведених наукових дослідженнях. Правильне призначення, мотивація дотримуватися режиму лікування внаслідок максимально спрощеної терапевтичної схеми, а також відмова від куріння є тими факторами, які можуть поліпшити терапевтичний успіх. Рівень пригнічення кислотності є вирішальним в питанні ефективності амоксициліну і кларитроміцину, комбінована терапія з кларитроміцином і метронідазолом менш чутлива до кислотності. Наступними факторами, що не піддаються впливу, є, наприклад, показання для проведення терапії проти *H. pylori* і вік пацієнта (305-319).

На дотримання пацієнтом призначень позитивно впливає пояснення призначень і способу проведення лікування, а також можливих побічних ефектів. Рівень пригнічення кислотності визначають вибір, дозування і частота прийому інгібітору протонної помпи (ІПП), а також генетичний поліморфізм цитохрому P450 (в першу чергу стосується омепразолу і лансопразолу; обмеження для інших ІПП). З віком змінюються функції печінки і нирок, тому при однаковому дозуванні можливий різний результат дії медикаментів (більш високий успіх ерадикації).

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні визначення генетичного поліморфізму цитохрому P450 не проводиться.

V.6. Аналіз на *Helicobacter pylori* повинен проводитись тільки тоді, коли позитивний результат аналізу веде за собою прийняття терапевтичних заходів. Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Позитивний результат аналізу на *H. pylori* вимагає обговорення способу терапії в розмові між лікарем і пацієнтом. Діагностика без терапевтичних заходів економічно недоцільна. Визначення статусу наявності інфекції *H. pylori* з перспективою проведення лікування в майбутньому не рекомендується (наприклад, застосування АСК або НПЗЗ-терапії), тому що терапія повинна проводитись безпосередньо після того, як визначено діагноз.

V.7. Абсолютні протипоказання до антихелікобактерної-терапії не відомі. Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Відносним протипоказанням завжди вважається той фактор, що співвідношення ефекту і ризику відрізняються. Наприклад, якщо пацієнт не переносить деякі ліки або у нього виникає алергічна реакція, це спричиняє терапевтичний ризик. Псевдомембранозний коліт в анамнезі вважається протипоказанням. Не рекомендується повторення терапевтичного лікування, яке у минулому не принесло результату. Стосовно показань, існують певні розбіжності між медичними рекомендаціями в настановах і офіційним дозволеним статусом медикаментів, які застосовуються при ерадикаційній терапії (наприклад, ІПП дозволяється для ерадикації *H. pylori* при виразковій хворобі) (314,320).

V.8. Повинні застосовуватися такі схеми лікування, ерадикаційний рівень яких досягає мінімум 80% згідно з результатами рандомізованих

контрольованих терапевтичних досліджень по аналізу ІТТ (intention-to-treat/призначення до лікування).

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

В деяких клінічних ситуаціях (наприклад, множинні алергії, особливі випадки резистентності) можна відмовитися від цієї рекомендації. Економічні аспекти у визначенні щоденних витрат на отримання терапевтичних заходів мають значення тільки тоді, якщо схеми лікування принесуть лише відносну ефективність. Ефективність (відсоток ефективності ерадикаційної терапії) пріоритетна тільки при виборі схеми лікування. Подальші витрати (діагностика, повторна терапія), як правило, значно вищі.

Ця рекомендація вперше була приведена в Маастрихтських положеннях, причому межа в 80% надто штучна. Дозвільні органи (наприклад, FDA) наводять інші значення. З точки зору науки, в найближчий час будуть висунуті вимоги, щоб приймалися тільки ті схеми лікування, в яких відсоток ефективності ерадикаційної терапії складе >90%. Такий стан речей був би бажаним, але з огляду на медикаменти, що знаходяться в розпорядженні в даний момент, офіційного статусу з точки зору видачі дозволів, а також умов, що погіршуються, з якими доводиться стикатися на практиці, ця мета на даний момент не реалізована (314,319-321).

V.9. Відсоток важких побічних ефектів не повинен перевищувати 5%.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Інфекція *H. pylori* для багатьох інфікованих є доброякісним захворюванням, для лікування якого наявні добре переносимі і нескладні схеми. В обґрунтованих поодиноких випадках підбираються особливі види ерадикаційної терапії, як наприклад, ІПП-тривала терапія при виразковій хворобі. Ризик появи хворобливого стану при застосуванні анти-*H. pylori* терапії після співставлення факторів користі і ризику повинен бути невисоким.

V.10. На початковому етапі лікування інфекції *Helicobacter pylori* проводять щонайменше тижневу «потрійну терапію», що включає ІПП, кларитроміцин та метронідазол або амоксицилін.

Сила рекомендації A, рівень доказовості 1, твердий консенсус.

Скорочувати 7-денну терапію не рекомендують. В Європі клінічна необхідність продовження терапії остаточно не доведена (302, 305, 316, 319, 322-329).

V.11. Через високу ефективність та сумісність препаратів перевага надається застосуванню кларитроміцину та метронідазолу

Сила рекомендації A, рівень доказовості 1a, прийнято більшістю.

Ця рекомендація має силу, якщо вірогідність резистентності до метронідазолу з боку *H. pylori* складає менше 40%. При більш високому коефіцієнті резистентності більш ефективною буде комбінація кларитроміцину і амоксициліну.

Терапія, що складається з ІПП, кларитроміцину і метронідазолу (італійський тип), переноситься краще, ніж французький варіант (ІПП, кларитроміцин, амоксицилін). Первинний відсоток резистентності *H. pylori* до метронідазолу в Німеччині складає

нижче 30% (дані німецької програми Resinet). Отже, перевага надається терапевтичній методиці по італійському типу. Попередні упередження проти застосування терапії по італійському типу в якості першого вибору опція базувалися на підвищеному ризику подвійної резистентної індукції до кларитроміцину і метронідазолу при невдалій реакції на терапію (протягом лікування застосування метронідазолу викликає високий рівень мутацій). Цей аргумент як і раніше важливий, але його вплив мінімізується за допомогою терапії другої лінії, що ґрунтується на перевірці чутливості, а також ефективних резервних схемах лікування. Виняток для цієї рекомендації становлять ті пацієнти, яким проводилося попереднє лікування із застосуванням похідних імідазолу (див. також V.4) (314,316,327,330-334).

Коментар робочої групи:

Оскільки за даними деяких досліджень [1, 2] в Україні досить високий рівень резистентності до метронідазолу, тому доцільно призначати схему лікування ІПП+кларитроміцин+амоксицилін.

V.12. В якості альтернативної терапії першої лінії повинні братися до уваги послідовні терапії (ІПП + амоксицилін 1-5 день, потім ІПП + кларитроміцин + похідні імідазолу, 6-10 день), а також інші багатокомпонентні схеми без повторень.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, прийнято більшістю.

Актуальні дані, зібрані в Італії, а також меншою частиною – в Іспанії, показують 10%-е збільшення ефективності (ІТТ) при застосуванні послідовної терапії у порівнянні із стандартною потрійною терапією, що складається з ІПП, кларитроміцину і амоксициліну. Це посилення ефективності, в першу чергу, стосується пацієнтів, які інфіковані *H. pylori*, резистентним до кларитроміцину. Рівень цієї резистентності у Німеччині в порівнянні з Південною Європою (поки що) невисокий, тому цей фактор треба враховувати при призначенні терапії. Переконливих рандомізованих результатів порівняльних досліджень нових варіантів лікування за італійським типом потрійної терапії поки немає. Такий стан речей свідчить про те, що ці види терапії не можна рекомендувати як стандартні схеми первинного лікування. Результати нових досліджень можуть мати дані про перегляд і значущість нової схеми у порівнянні з потрійною терапією, в якості схеми лікування першої лінії.

Міжнародні настанови рекомендують чотирьохкомпонентну терапію, що складається з ІПП, препаратів солей вісмуту, метронідазолу і тетрацикліну. Ця терапевтична схема ефективна, але часто пов'язана з побічними ефектами, вимагає прийому великої кількості таблеток, розділених на чотири прийоми, що ускладнює лікування. Крім того, науково затверджених препаратів вісмута в Німеччині більше немає у вільному продажу. Ця терапевтична схема застосовується як резервна при відсутніх терапевтичних альтернативах (314,335-339).

Таблиця: Відповідні схеми лікування першої лінії при інфекції *H. pylori*

Назва	День	Схема	Режим дозування
-------	------	-------	-----------------

Італійська	1-7	ІПП*	1-0-1
	1-7	Кларитроміцин 250-500 мг	1-0-1
	1-7	Метронідазол 400-500 мг	1-0-1
Французька	1-7	ІПП*	1-0-1
	1-7	Кларитроміцин 500 мг	1-0-1
	1-7	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1
Послідовна терапія	1-5	ІПП*	1-0-1
	1-5	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1
	6-10	ІПП*	1-0-1
	6-10	Кларитроміцин 500 мг	1-0-1
	6-10	Метронідазол 500 мг	1-0-1
Чотирьохкомпонентна терапія	1-7	ІПП*	1-0-1
	1-7	Кларитроміцин 250-500 мг	1-0-1
	1-7	Метронідазол 400 мг	1-0-1
	1-7	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1

*Один з препаратів: езомепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг.

Коментар робочої групи:

Оскільки в Україні стандартна трикомпонентна терапія ІПП + кларитроміцин + амоксицилін демонструє високу ефективність, для підвищення рівня ерадикації до 90% вона може бути використана з подовженням лікування до 10-14 днів. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови є достатньо рандомізованих контрольованих досліджень, що підтверджують переваги альтернативних варіантів терапій над італійським типом потрібної терапії. Крім того, за даними Маастрихтського Консенсусу IV, послідовна схема може бути використана в якості терапії першої лінії. Чотирьохкомпонентна терапія, яка складається з ІПП, препаратів вісмуту, метронідазолу і тетрацикліну, використовується в якості терапії другої лінії.

Призначення високих доз більш потужних ІПП останнього покоління (езомепразол 40 мг 2 р/д) призводить до підвищення ефективності трьохкомпонентної схеми.[5]

V.13. Медикаменти потрібно приймати перед їжею.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2b, консенсус.

Завершених досліджень щодо успішної ерадикації за рекомендованими терапевтичними схемами немає. Ефективність лікування підвищується, якщо ІПП приймати перед їжею. Лікарські засоби (ІПП і антибіотики) приймаються разом і не діляться на декілька прийомів (наприклад, ІПП перед їжею, а антибіотики – після їжі) (340). Фармакокінетичні дослідження показують поліпшення абсорбції антибіотиків, якщо вони приймаються натще.

V.14. Заздалегідь розпочата терапія зі зниження кислотності із застосуванням ІПП не становить загрозу успішності лікування.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1b, консенсус.

Згідно з результатами досліджень подвійної терапії, що складається з омепразолу і амоксициліну, після попереднього прийому омепразолу протягом більше 1 тижня відсоток ерадикації погіршився. Подальші рандомізовані дослідження виключили попереднє лікування із застосуванням ІПП як значущий негативний фактор впливу (340-342).

Рівень пригнічення кислотності в цілому суттєво впливає на ефективність анти-*H. pylori* терапії.

V.15. Одні лише пробіотики не призводять до ерадикації *Helicobacter pylori*. Додаткове призначення пробіотиків до анти-*Helicobacter pylori*-терапії не є обов'язковим.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, консенсус.

Пробіотики паралельно із зменшенням колоній *H. pylori* зменшують відсоток побічних ефектів ерадикаційної терапії. Можливе підвищення ефекту ерадикаційної терапії. Зокрема, у пацієнтів з невдалим проведенням попередньої терапії пробіотики можуть поліпшити ефективність нового лікування (343-345).

V.16. При неускладнених пептичних виразках при позитивній інфекції *Helicobacter pylori* в дорослому віці безпосередньо після визначення діагнозу потрібно приступити до ерадикаційної терапії.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, консенсус.

Дослідження випадків у пацієнтів з гострою виразкою дванадцятипалої кишки або шлунка, що викликана *H. pylori*, проводяться регулярно (346,347). Дані про зворотний перебіг терапії – спочатку лікування пептичної виразки, а потім ерадикація *H. pylori* – відсутні. Якщо в процесі лікування беруть участь декілька лікарів, то після лікування виразки із застосуванням ІПП часто забувається підключення наступної ерадикаційної терапії, тому що інформація про статус *H. pylori* просто губиться.

Відомо, що *H. pylori* збільшує підвищуючу рН дію ІПП. Отже, є припущення щодо того, що при лікуванні із застосуванням ІПП виразка, викликана інфекцією *H. pylori*, швидше загоїться. Ця гіпотеза спирається на спостереження, що виразка, викликана *H. pylori* та НПЗЗ, при лікуванні виключно ІПП має більший відсоток вдалого зцілення, ніж після ерадикаційної терапії з наступною монотерапією ІПП. Якщо йдеться про первинну виразку, викликану *H. pylori*, то прийом АСК і НПЗЗ на 100% можна виключити. Якщо неускладнені виразки дванадцятипалої кишки загоюються через один тиждень потрійної терапії, то по завершенню ерадикаційної терапії не знадобиться монотерапія ІПП. Відносно виразки шлунка дане питання є суперечливим, де загальна терапевтична рекомендація, тобто відмова від ІПП по завершенню ерадикаційної терапії, не застосовується.

V.17. При ускладнених виразках (наприклад, з кровотечею) при позитивному статусі *Helicobacter pylori* ерадикаційну терапію слід починати після відновлення харчування через рот. Внутрішньовенна ерадикаційна терапія не потрібна.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, консенсус.

Окремі неглобальні дослідження говорять про те, що анти-Н. pylori терапія може здійснюватися і внутрішньовенно (омепразол, амоксицилін, метронідазол), проте медичної необхідності в цьому немає. Вирішальним терапевтичним елементом при ускладненій виразці є, поряд з необхідністю ендоскопічної терапії, глибоке пригнічення кислотопродукції. У свою чергу, це не спричинить за собою зменшення терапевтичного ефекту пероральної ерадикаційної терапії, тому цю терапію можна розпочинати після усунення гострого ускладнення та відновлення нормального режиму харчування (348).

V.18. Беручи до уваги терапію першої лінії, в зрілому віці можна провести терапію другої лінії без попереднього визначення резистентності.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1a, прийнято більшістю.

В окремих випадках визначення резистентності перед початком терапії другої лінії може бути досить доречним та допомогти у виборі альтернативного лікування (див. також II.7, II.8). Враховуючи інформацію про вірогідність індукції резистентності при невдалому проведенні терапії, а також наявність альтернативних антибіотиків, що є для лікування Н. pylori сучасними засобами, часто визначення резистентності після першої спроби проведення терапії не потрібне. Також слід враховувати, що між *in vitro*- резистентністю та *in vivo*-ефективністю не завжди наявний тісний взаємозв'язок. Наприклад, потрібна терапія за італійським типом часто залишається ефективною, якщо *in vitro* існує резистентність до метронідазолу. Така терапія є більш ефективною, ніж власне подвійна терапія із застосуванням ППП і кларитроміцину (349).

V.19. При виборі схеми ерадикаційної терапії другої лінії потрібно враховувати антибіотики, які призначалися під час терапії першої лінії, а також вірогідність індукції резистентності та індивідуальну непереносимість пацієнтом препарату.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2b, консенсус.

Сучасні терапевтичні схеми лікування роблять можливою відмову від препаратів вісмуту, які в Німеччині відсутні.

Амоксицилін практично ніколи не індукує резистентність, тому може застосовуватися повторно. Вірогідність резистентності до кларитроміцину після невдалої терапії макролідами складає >50%, тому перед початком нової терапії вимагається встановити ступінь резистентності. Вірогідність резистентності до імідазолу (метронідазол, тинідазол) після невдалої попередньої терапії надзвичайно висока. Тому ці препарати рідко розглядаються при повторному призначенні.

Резервними антибіотиками, які можна комбінувати як з амоксициліном, так і з кларитроміцином, є хінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) і рифабутін.

Рекомендується призначати повторну терапію строком на 10 днів, навіть якщо ця рекомендація не підтверджується результатами формальних досліджень. Всі заходи з оптимізації терапії повинні бути здійснені спочатку і послідовно, наприклад, мотивація дотримуватися режиму лікування, відмова від куріння, пригнічення кислотопродукції і дозування антибіотиків у верхньому діапазоні допустимих меж. Наступним резервним варіантом може стати призначення ППП, амоксициліну і метронідазолу після невдалої потрібної терапії згідно французької схеми, подвійна

терапія з високим дозуванням (ППП 3 x 40 мг + амоксицилін 3x750-1000 мг) протягом 14 днів, а також вісмутвміщуюча чотирьохступенева терапія (ППП + вісмут субцитрат або субсаліцилат + метронідазол + тетрациклін) протягом 7-10 днів. В Німеччині поряд з перевіреними препаратами вісмуту не дозволені ранітидин вісмут цитрат і фуразолідон, які відіграють певну роль в ерадикації *H. pylori* (350-353).

Таблиця: Рекомендована терапія другої лінії (експериментальна, без підтвердження резистентності)

Терапія першої лінії	Дні	Схема	Режим дозування
Потрійна терапія за італійською схемою / послідовна терапія	1-10	ППП*	1-0-1
	1-10	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1
	1-10	Левовфлоксацин 500 мг (алергія на пеніцилін: рифабутін замість амоксициліну)	1-0-0
	1-10	ППП*	1-0-1
	1-10	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1
	1-10	Рифабутін 150 мг	1-0-1
Портійна терапія за французькою схемою	1-10	ППП*	1-0-1
	1-10	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1
	1-10	Левовфлоксацин 500 мг (алергія на пеніцилін: рифабутін замість амоксициліну)	1-0-0
	1-10	ППП*	1-0-1
	1-10	Амоксицилін 1000 мг	1-0-1
	1-10	Рифабутін 150 мг	1-0-1
	1-10	ППП*	1-0-1
	1-10	Амоксицилін 750-1000 мг	1-1-1
	1-10	Метронідазол 400-500 мг	1-1-1
Всі схеми	1-14	ППП** 40 мг	1-1-1
	1-14	Амоксицилін 750-1000 мг	1-1-1
* один з препаратів: езомепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг			
** є дані досліджень при застосуванні езомепразолу і омепразолу			

Коментар робочої групи:

Станом на 01.02.2014р. лікарський засіб ранітидин вісмут цитрат в Україні не зареєстровано, водночас, окремо зареєстровані лікарські засоби ранітидин та вісмуту субцитрат. Фуразолідон може бути використаний в резервних схемах терапії.

V.20. Якщо лікування *Helicobacter pylori* двічі невдале, слід звернутися до спеціаліста за індивідуальною схемою лікування.

Сила рекомендацій D, рівень доказовості 5, прийнято більшістю.

Спеціалістом вважається терапевт або гастроентеролог, у якого є достатньо досвіду у сфері призначень лікування проти *H. pylori*, його проведення і дій при можливих

ускладненнях, який знайомий із специфікою відбору матеріалу для встановлення рівня резистентності, розшифровкою результатів і який розрізняє резервні варіанти лікувань. Рекомендується, щоб спеціалісти контролювали мікробіологічну лабораторію, з якою співпрацюють, на предмет якості роботи і результатів аналізів щодо визначення резистентності, а також раз на рік (через рівні проміжки часу), наприклад, проводять атестацію цієї лабораторії.

Коментар робочої групи:

*В Україні на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови дослідження резистентності *H. pylori* не виконуються рутинно, але зазначені підходи потребують впровадження.*

V.21. Ефект проведеного лікування при пептичній виразці шлунка та/ або дванадцятипалої кишки і MALT-лімфомі вимагає контролю. Ефективність ерадикаційної терапії повинна проводитися при будь-яких інших терапевтичних показаннях.

Сила рекомендацій A/B, рівень доказовості 1a/2a, консенсус.

*Пептична виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки призводить до ускладнень, які можуть представляти загрозу для життя, проте за допомогою ерадикаційної терапії цим ускладненням можна запобігти. Необхідно перевіряти ефективність анти-*H. pylori* лікування за допомогою відповідних методів. Якщо йдеться про неускладнену виразку дванадцятипалої кишки, цим методом може стати неінвазивний дихальний тест або визначення антигену у випорожненнях, якщо ж йдеться про ускладнену пептичну виразку дванадцятипалої кишки або пептичну виразку шлунка у всіх проявах, необхідна контрольна ендоскопія, яка за часом повинна бути призначена таким чином, щоб відразу перевірити ефект ерадикаційної терапії і лікування виразки.*

При MALT-лімфомі обов'язково необхідний контроль ерадикації інвазивними тест-методами (ендоскопія обов'язкова!), тому що за відсутності ефективності можливий прогрес пухлинного захворювання, але існують альтернативні методи лікування.

*Рекомендується проводити контроль ефективності методів лікування після будь-яких терапевтичних призначень. Стійка інфекція *H. pylori* передбачає негативні прогнози. Лікувальну свідомість пацієнта можна підвищити за рахунок систематичного планування контролю ефективності, а лікар таким чином зможе контролювати ефективність ерадикаційних схем лікування, які призначаються.*

V.22. Між завершенням лікування антибіотиками і контролем ефективності лікування повинні пройти мінімум 4 тижні.

Сила рекомендацій B, рівень доказовості 2a, консенсус.

Якщо період між закінченням лікування антибіотиками і контролем терапевтичної ефективності складає менше 4-х тижнів, негативний висновок про інфекцію не можна розцінювати, як придатний, тому що мова може йти про просте пригнічення бактерії, а не про тривалу елімінацію (=ерадикацію). В такій ситуації наслідком можуть бути неправильні медичні висновки (див. II.4).

V.23. Між закінченням ІПП-терапії і достовірним контролем ефективності ерадикації повинно пройти мінімум 2 тижні.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2а, консенсус.

Якщо вказаний інтервал виявляється більш коротким, то у 80% випадків результати аналізів будуть недостовірними, тому що ІПП викликає пригнічення *H. pylori*. Антагоністи H_2 -рецепторів в щоденному стандартному дозуванні або антациди, як правило, не призводять до помилково-негативних результатів (див. II.4).

V.24. У пацієнтів з MALT-лімфоною, пептичною виразкою дванадцятипалої кишки з ускладненнями і пептичною виразкою шлунка повинна бути проведена контрольна ендоскопія. В таких випадках терапевтичний контроль представляє собою поєднання уреазного тесту і гістологічне дослідження біопсії з антрума і тіла шлунка.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2а, консенсус.

Ендоскопія обов'язкова до проведення, а окрім цього, згідно з клінічною програмою потрібне поєднання з уреазним тестом (зважаючи на обставини, також біопсія з антрального відділу шлунка і тіла шлунка) і гістологією 2 біопсій з антрального відділу шлунка і 2 біопсій з тіла шлунка. Залежно від локальних можливостей і результатів відповідного мікробіологічного дослідження можлива альтернативна діагностика культур.

V.25. Якщо контрольна ендоскопія не потрібна, повинен проводитися контроль ерадикації за допомогою ^{13}C -дихального тесту на вміст сечовини або моноклонального аналізу випорожнення на антигени.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2а, консенсус.

Якщо показань для повторної ендоскопії немає, до уваги приймаються ^{13}C -дихальний тест на вміст сечовини або моноклональний аналіз випорожнення на антигени як два рівнозначні методи. Серологічний висновок необхідний лише тоді, коли у порівнянні з результатами аналізів перед початком терапії титри значно відрізняються (більш, ніж на 50%). Цей процес може тривати до 1 року, доки таке падіння титрів стане очевидним, а у деяких пацієнтів, не дивлячись на вдалу ерадикацію, титри не падають зовсім. Саме тому серологічне дослідження не є обов'язковою рекомендацією для контролю перебігу лікування (див. II.1 до II.3).

V.26. Планове встановлення повторного інфікування *Helicobacter pylori* не повинне проводитись, якщо первинний ерадикаційний контроль був коректним.

Сила рекомендацій В, рівень доказовості 2а, консенсус.

Згідно з даними із розвинених країн, відсоток вірогідності повторного інфікування дуже низький (<1% в рік), якщо виконувалася ерадикаційна терапія, що рекомендувалася, контроль ефективності ерадикації проводився мінімум через 4 тижні після закінчення лікування антибіотиками, а такі фактори як пригнічення хвороботворних бактерій за допомогою ІПП на момент проведення діагностики

були виключені (див. I.2 і I.7). При такому стані речей плановий контроль не потрібний. Якщо дані життєво важливі (наприклад, після кровотечі з виразки, MALT-лімфомі), то контроль «тривалої ерадикації», наприклад, через рік, цілком доцільний.

Коментар робочої групи:

Розділ VI «Особливості інфекції Helicobacter pylori у дітей і підлітків» не включений до даної адаптованої клінічної настанови, оскільки клінічні питання, що розглядаються в ній стосуються лікування інфекції Helicobacter pylori у дорослих.

VII. Пептичні виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки, які не викликані інфекцією Helicobacter pylori

Примітка: паралельно з інфекцією H. pylori цілий ряд інших причин може призвести до пептичної виразки шлунка або дванадцятипалої кишки. Особливе значення приділяється прийому традиційних нестероїдних протизапальних засобів (НППЗ). Численні дослідження пептичних виразок шлунка та/або дванадцятипалої кишки, викликаних прийомом НППЗ, показали, що пацієнти старшого віку, а також пацієнти з кровотечею з виразок в анамнезі знаходяться у групі підвищеного ризику кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (442-444). Для розмежування тривалого і короткострокового лікування із застосуванням НППЗ умовно короткостроковим лікуванням вважається те, що триває не більше місяця.

VII.1. Якщо починається лікування із застосуванням традиційних нестероїдних протизапальних препаратів, паралельно повинен здійснюватися прийом інгібітору протонної помпи, якщо наявний хоча б один фактор ризику щодо пептичної виразки.

Сила рекомендацій A, рівень доказовості 1b, консенсус.

Численні дослідження підтвердили, що прийом НППЗ залежно від дозувань призводить до виникнення пептичної виразки з частими випадками кровотеч (442-445). Факторами ризику для виникнення гастроінтестинальної кровотечі у верхньому відділку паралельно з віком (60-65 років) вважається чоловіча стать, гастроінтестинальна кровотеча у минулому або наявність в анамнезі гастродуоденальної виразки, пероральний прийом антикоагулянтів і кортикостероїдів (442-444,446). Проспективні рандомізовані дослідження довели, що ризик виникнення таких кровотеч може бути суттєво знижений внаслідок прийому ІПП (447-451). Багато експертів побоюються призначення лікування в недостатній мірі, тобто коли пацієнту не призначаються ІПП під час прийому НППЗ, ніж ефекту перевищення терапевтичних меж. Універсальна рекомендація по застосуванню ІПП під час прийому НППЗ не знайшла достатнього схвалення, тому опитування було цілеспрямовано проведено серед пацієнтів старше 60 років з наявними факторами ризику. Якщо існують ризики внаслідок неприйому ІПП, то вони повинні прийматися паралельно з НППЗ.

VII.2. Виходячи з виникнення гастродуоденальних ускладнень, прийом селективного інгібітору ЦОГ-2 (коксиб) може стати альтернативним підходом до комбінування ІПП і НППЗ.

Сила рекомендацій В (нижче ніж А), рівень доказовості 1b, прийнято більшістю.

В ході трьох проспективних рандомізованих досліджень було встановлено, що селективні інгібітори ЦОГ-2 зумовлюють менший відсоток виникнення ускладнень, ніж неселективні НППЗ (452-454). У лікуванні виразки і гастроїтестинальних кровотеч у верхньому відділку за результатами рандомізованого проспективного дослідження пацієнти, які приймали целекоксиб або диклофенак плюс омепразол, не сильно відрізнялися від інших (455). Мета-аналіз показав, що застосування коксибів надає можливість запобігти виразці, яка викликана прийомом НППЗ (456). За своїм кардіоваскулярним профілем побічних ефектів селективні інгібітори ЦОГ-2 і НППЗ (за винятком напроксену) не відрізняються (457). Проте, експерти віддають перевагу комбінації неселективного НППЗ з ІПП. Ця перевага підтверджується схваленням більшістю голосів.

VII.3. Якщо призначається проведення тривалого лікування селективним інгібітором ЦОГ-2 і ацетилсаліциловою кислотою, паралельно повинна призначатися терапія із застосуванням ІПП, якщо в анамнезі спостерігалась гастроїтестинальна кровотеча або в наявності є інші фактори ризику (див. VII.1). Комбінована терапія, що складається з ацетилсаліцилової кислоти і НППЗ, у будь-якому випадку повинна супроводжуватися призначенням ІПП. Сила рекомендацій В (нижче ніж А), рівень доказовості 1b, консенсус.

Тоді як селективні інгібітори ЦОГ-2 у пацієнтів, які не приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК), суттєво зменшують ризик виникнення виразки і гастроїтестинальної кровотечі у верхньому відділі в порівнянні з НППЗ, то одночасний прийом АСК цей ризик суттєво збільшує (452,458). У пацієнтів з групи підвищеного ризику, які приймають селективні інгібітори ЦОГ-2, ІПП суттєво знижують відсоток виникнення виразок і ускладнень (459). Пацієнти, які приймають одночасно АСК і целекоксиб або АСК і напроксен, або лансопразол, виявлений високий відсоток ризику утворення виразок (460). Дослідження пацієнтів з питань прийому АСК і селективних інгібіторів ЦОГ-2 з або без застосування ІПП, до цього часу не проводилося. Тому наведена вище рекомендація надто неоднозначна.

VII.4. Тестування на наявність інфекції *Helicobacter pylori* перед початком НППЗ-терапії проводитися не повинне. Сила рекомендацій В (нижче ніж А), рівень доказовості 1a, консенсус.

Як інфекція *H. pylori*, так і НППЗ-терапія є незалежними факторами ризику для виникнення гастродуоденальної виразки (442-445,461). Якщо у пацієнта наявні обидва названих фактора ризику, то проведення ерадикаційної терапії може суттєво зменшити ризик розвитку гастродуоденальної виразки (462,463). Додавання ІПП набагато збільшить ефективність простої ерадикаційної терапії (464) і, як правило, ІПП призначається пацієнтам, які лікуються за допомогою НППЗ. Тобто, тест-метод може як застосовуватися, так і не застосовуватися. Із практичних міркувань важливо, щоб НППЗ-терапія не була відкладена через аналіз на *H. pylori*. Оскільки в ході мета-аналізу цей метод не був прямо досліджений,

його застосування не настільки очевидне, тому сила рекомендацій знизилась по важливості з А на В.

VII.5. Якщо в ході поточного тривалого НППЗ-лікування відкриється гастроінтестинальна кровотеча, то в такому випадку, якщо НППЗ-терапія буде продовжена, обов'язково повинна призначатися супровідна терапія із застосуванням ІПП. Паралельно стає доцільним проведення аналізу на наявність інфекції *Helicobacter pylori*, а також обговорення можливої додаткової ерадикаційної терапії.

Сила рекомендацій A/D, рівень доказовості 1a/непряма, консенсус.

Якщо під час клінічно необхідної тривалої терапії із застосуванням НППЗ відкриється гастроінтестинальна кровотеча у верхньому відділку, ризик повторної кровотечі буде суттєво зменшений за рахунок призначення додаткового прийому ІПП (463,465-467). Питання про те, чи зменшить ерадикаційна терапія небезпеку повторної кровотечі за умови наявності інфекції *H. pylori*, на даний момент залишається не дослідженим. Можна, проте, припустити, що ерадикаційна терапія матиме певну перевагу, тому що йдеться про два незалежні ко-фактори. Якщо виразка відкрилася під час прийому НППЗ, розглядається дозвіл або протипоказання відносно подальшого призначення НППЗ. Результат проспективних рандомізованих досліджень показав відносно інгібітору ЦОГ-2 целекоксибу, що додавання ІПП до лікування із застосуванням целекоксибу суттєво зменшує ризик виникнення гастроінтестинальних кровотеч у верхньому відділі (459).

VII.6. Перед запланованою тривалою терапією із застосуванням АСК аналіз на наявність *Helicobacter pylori*, а також застосування ерадикаційної терапії не є універсальними рекомендаціями.

Сила рекомендацій В (нижче ніж А), рівень доказовості 1b, консенсус.

Тривала терапія із застосуванням АСК в невисоких дозах збільшує ризик гастродуоденальної виразки (468-471). Ризик збільшується із збільшенням доз, а також за наявності інфекції *H. pylori* (472). В цілому, у принципі, ризик розвитку гастродуоденальної кровотечі у верхньому відділку внаслідок тривалої терапії із застосуванням АСК скоріш за все низький, тому направлення на аналіз щодо наявності інфекції *H. pylori* і подальшу ерадикацію з медичних і економічних міркувань не виправдано.

VII.7. Якщо під час тривалої терапії із застосуванням АСК відкриється гастродуоденальна кровотеча, слід ініціювати тривалий курс терапії із застосуванням ІПП. Паралельно потрібно провести аналіз на наявність *Helicobacter pylori*, а також вирішити питання про проведення ерадикаційної терапії.

Сила рекомендацій В (нижче ніж А), рівень доказовості 1b, консенсус.

Результати двох проспективних рандомізованих досліджень показали, що ІПП при вторинній профілактиці значно зменшує ризик розвитку повторної

гастроудоденальної кровотечі у пацієнтів, яким призначений курс тривалої терапії із застосуванням АСК (467,473).

VII.8. Якщо під час тривалої терапії із застосуванням АСК відкриється гастроудоденальна кровотеча, не слід замінювати цю терапію монотерапією із застосуванням клопідогреля. Натомість додатково до АСК призначається ІПП.

Сила рекомендацій А, рівень доказовості 1b, консенсус.

Результати двох проспективних рандомізованих досліджень показали, що комбінована терапія, що складається з АСК та ІПП, при можливих ризиках розвитку кровотечі і наявності пептичної виразки більш вигідна, ніж перехід на монотерапію із застосуванням клопідогреля (474,475).

VII.9. При одночасному пригніченні агрегації тромбоцитів за допомогою АСК і клопідогреля повинна призначатися супровідна терапія з прийомом ІПП.

Сила рекомендацій С (нижче ніж В), рівень доказовості 2a, консенсус.

При одночасному прийомі АСК і клопідогреля підвищується ризик гастроудоденальної кровотечі з 1,1-1,8 до 7,1 (476). Тому більшість експертів рекомендує одночасний прийом ІПП, навіть якщо ця рекомендація не підтверджується результатами практичних досліджень.

VII.10. Для лікування гастроудоденальної виразки при хворобі Крона та її ускладнень спочатку повинні призначатися глюкокортикоїди у поєднанні з ІПП.

Сила рекомендацій С, рівень доказовості 2a/4, прийнято більшістю.

На даний момент не проводилися дослідження, які б систематично вивчали лікування виразки при хворобі Крона. Згідно з даними великих європейських і американських досліджень, що наводяться, доведена ефективність стероїдної терапії для лікування стенозів і запальних виразок (477,478). Наскільки це підходить для гастроудоденальної виразки при хворобі Крона, можна передбачати. Наскільки відомо з результатів клінічних досліджень, ІПП позитивно впливають на лікування виразки при хворобі Крона (479,480).

VII.11. Якщо гастроудоденальна виразка не супроводжується інфекцією *Helicobacter pylori* і не проводиться НППЗ-терапія, потрібно шукати інші причини.

Сила рекомендацій С (вище за рівень D), рівень доказовості 5, твердий консенсус.

Поряд з наявністю інфекції *H. pylori* і лікуванням за допомогою НППЗ є цілий ряд можливих причин появи гастроудоденальної виразки, наприклад, прийом інгібіторів агрегації тромбоцитів, васкуліти, вірусні інфекції, нейроендокринні пухлини (гастриноми) та ішемії. Систематичних досліджень не проводилося. Виразка на підставі цитомегаловірусної інфекції часто спостерігається у ВІЛ-

інфікованих пацієнтів, а також пацієнтів після трансплантації, проте може виникнути також у імунокомпетентних пацієнтів (481-483).

VII.12. Якщо не буде виявлена причина гастродуоденальної виразки (ідіопатична виразка), повинен бути призначений тривалий курс ІПП-терапії. Сила рекомендацій С (вище за рівень D), рівень доказовості 5, твердий консенсус.

Якщо причиною виразки стають рідкісні, але ідентифіковані причини, на передній план виходить специфічна терапія (наприклад, терапія, що пригнічує розмноження вірусів при виразці, яка викликана цитомегаловірусом). Якщо причина не може бути знайдена, майже всі експерти рекомендують тривалий курс із застосуванням ІПП, тому що доказана позитивна динаміка у лікуванні виразки шляхом блокади кислотності.

VII.13. Ризик виникнення так званої стресової виразки, що викликає гастроінтестинальну кровотечу, внаслідок таких важких захворювань, як респіраторний дистрес-синдром, шок з гіпотензією, сепсис, політравми, опіки, черепно-мозкові травми з нейрохірургічним втручанням, печінкова/ниркова недостатність або штучна вентиляція легенів протягом тривалого часу, може бути знижений шляхом призначення профілактичних доз інгібіторів протонної помпи (40 мг внутрішньо або внутрішньовенно). Менш ефективним засобом профілактики вважаються H₂-блокатори, такі як ранітидин (3x50 мг/день внутрішньовенно або 2x150 мг всередину) або сукральфат (4x1 г/день всередину). Сила рекомендацій В/В, рівень доказовості 1b/1b, консенсус/прийнято більшістю.

Так звані стресові виразки частіше зустрічаються серед пацієнтів з групи ризику, наприклад, з такими важкими захворюваннями/травмами, як опіки, коагулопатія, пацієнти після хірургічних операцій на серці або пацієнти зі штучною вентиляцією легенів (484-488). Додатковими факторами ризику вважаються респіраторний дистрес-синдром, сепсис, політравма, черепно-мозкові травми, а також печінкова/ниркова недостатність. Результати мета-аналізу показали, що як сукральфат, так і H₂-блокатори зменшують вірогідність гастродуоденальної кровотечі (486,489). Відповідні результати досліджень щодо ІПП відсутні. Внаслідок того, що ІПП добре себе показали при пригніченні кислотопродукції, мається на увазі, що ці препарати призначаються з профілактичною метою пацієнтам із груп ризику. З цієї причини сукральфат і H₂-блокатори використовуються рідко. Тільки частина учасників схвалила цей альтернативний варіант.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 1.Graham DY, Adam E, Reddy GT et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991;36 (8):1084-1088
- 2.Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989;27 (8):1870-1873
- 3.Redlinger T, O'Rourke K, Goodman KJ. Age distribution of *Helicobacter pylori* eroprevalence among young children in a United States/Mexico border community: evidence for transitory infection. *Am J Epidemiol* 1999;150 (3):225-230
- 4.Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 1991;13:42-59
- 5.Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35 (6):742-745
- 6.Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100 (6):1495-1501
7. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Jr., Graham DY. *Helicobacter pylori* in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992;103 (3):813-816
- 8.Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern*
81. Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Health* 2005;82 (3):510-516
82. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, Graham DY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996;143 (3):257-262
- 83.Banatvala N, Mayo K, Megraud F et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168 (1):219-221
- 84.Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92 (9):1480-1482
- 85.al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME et al. Prevalence of *Helicobacter* (formerly *Campylobacter*) *pylori* infection in Saudia Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85 (8):944-948
- 86.Grimm W, Fischbach W . [*Helicobacter pylori* infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms]. *Dtsch Med W ochenschr* 2003;128 (37):1878-1883
- 87.Rothenbacher D, Bode G, Berg G et al. Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 1998;27 (1):135-141
- 88.Brenner H, W eyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high-and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006;16 (7):516-520
- 89.Kumagai T, Malaty HM, Graham DY et al. Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from an 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998;178 (3):717-721
- 90.Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV et al. Dramatic Changes in the Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection During Childhood: A 10-year Follow-up Study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45 (4):428-432
- 91.Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:45-51

92. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *Jama* 1999;282 (23):2240-2245
93. Leung W K, Siu KL, Kwok CK et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999;94 (10):2881-2884
94. Laporte R, Pernes P, Pronnier P, Gottrand F, Vincent P. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection after outbreaks of gastroenteritis: prospective cohort survey in institutionalised young people. *Bmj* 2004;329 (7459):204-205
95. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994;62 (6):2367-2374
96. Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS, Realdi G, Graham DY. *Helicobacter pylori* in sheep milk. *Lancet* 1999;354 (9173):132
97. Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001;96 (5):1396-1401
98. Rocha GA, Rocha AM, Silva LD et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health* 2003;8 (11):987-991
99. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21 (7):674-679
100. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005;133 (4):645-652
101. Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F et al. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology* 2001;121 (2):310-316
102. Han SR, Zschausch HC, Meyer HG et al. *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol* 2000;38 (10):3646-3651
103. Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003;41 (12):5604-5608
104. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339 (8798):896-897
105. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000;355 (9201):358-362
106. Rowland M, Daly L, Vaughan M et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006;130 (1):65-72; quiz 211
107. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144 (3):290-299
108. Glynn MK, Friedman CR, Gold BD et al. Seroincidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. *Clin Infect Dis* 2002;35 (9):1059-1065
109. Aguemon BD, Struelens MJ, Massougbdji A, Ouendo EM. Prevalence and risk-factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 (8):611-617
110. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991;337 (8756):1503-1506
111. Hulten K, Han SW, Enroth H et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996;110 (4):1031-1035
112. Lu Y, Redlinger TE, Avitia R, Galindo A, Goodman K. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. *Appl Environ Microbiol* 2002;68 (3):1436-1439

113. Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388 (6642):539-547
114. Wheeldon TU, Hoang TT, Phung DC et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Vietnam: reinfection and clinical outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 (8):1047-1053
115. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14 (10):1119-1123
116. Svennerholm AM, Lundgren A. Progress in vaccine development against *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;50 (2):146-156
117. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007;133 (1):288-308
118. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006;38 (6-7):407-417
119. Kuepper-Nybelen J, Thefeld W, Rothenbacher D, Brenner H. Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 (1):57-64
120. Metzger W G, Mansouri E, Kronawitter M et al. Impact of vector-priming on the immunogenicity of a live recombinant *Salmonella enterica* serovar typhi Ty21a vaccine expressing urease A and B from *Helicobacter pylori* in human volunteers. *Vaccine* 2004;22 (17-18):2273-2277
121. Graham DY, Opekun AR, Osato MS et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 2004;53 (9):1235-1243
122. Losonsky GA, Kotloff KL, Walker RI. B cell responses in gastric antrum and duodenum following oral inactivated *Helicobacter pylori* whole cell (HW C) vaccine and LT(R192G) in *H. pylori* seronegative individuals. *Vaccine* 2003;21 (5-6):562-565
123. Banerjee S, Medina-Fatimi A, Nichols R et al. Safety and efficacy of low dose *Escherichia coli* enterotoxin adjuvant for urease based oral immunisation against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers. *Gut* 2002;51 (5):634-640
124. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. Quantifying the population impact of a prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine. *Vaccine* 2001;20 (5-6):879-885
125. Kotloff KL, Sztein MB, Wasserman SS et al. Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell *Helicobacter pylori* vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection. *Infect Immun* 2001;69 (6):3581-3590
126. Bumann D, Metzger W G, Mansouri E et al. Safety and immunogenicity of live recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhi Ty21a expressing urease A and B from *Helicobacter pylori* in human volunteers. *Vaccine* 2001;20 (5-6):845-852
127. Angelakopoulos H, Hohmann EL. Pilot study of phoP/phoQ-deleted *Salmonella enterica* serovar typhimurium expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Infect Immun* 2000;68 (4):2135-2141
128. Rupnow MF, Owens DK, Shachter R, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* vaccine development and use: a cost-effectiveness analysis using the Institute of Medicine Methodology. *Helicobacter* 1999;4 (4):272-280
129. Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL et al. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* 1999;116 (4):804-812
130. DiPetrillo MD, Tibbetts T, Kleanthous H, Killeen KP, Hohmann EL. Safety and immunogenicity of phoP/phoQ-deleted *Salmonella typhi* expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Vaccine* 1999;18 (5-6):449-459
153. Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj* 1991;302 (6788):1302-1305

154. Forman D, Sitas F, Newell DG et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;46 (4):608-611
155. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989;42 (12):1269-1271
156. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Jama* 1994;272 (1):65-69
157. Peura DA, Graham DY. *Helicobacter pylori*: consensus reached: peptic ulcer is on the way to becoming an historic disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89 (8):1137-1139
158. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120 (12):977-981
159. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114 (6):1169-1179
160. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (7):851-856
161. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94 (9):2373-2379
162. Xue FB, Xu YY, Wan Y et al. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001;7 (6):801-804
163. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125 (6):1636-1644
164. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49 (3):347-353
165. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004;159 (3):252-258
166. Harsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330 (18):1267-1271
167. Lehours P, Dupouy S, Bergey B et al. Identification of a genetic marker of *Helicobacter pylori* strains involved in gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of the MALT-type. *Gut* 2004;53 (7):931-937
168. Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001;14 (1):59-97
169. Morgner A, Lehn N, Andersen LP et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118 (5):821-828
170. Noone PA, Wacławski ER, Watt AD. Are endoscopy nurses at risk of infection with *Helicobacter pylori* from their work? *Occup Med (Lond)* 2006;56 (2):122-128
171. Mastromarino P, Conti C, Donato K et al. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? *J Hosp Infect* 2005;60 (3):261-268
172. Matsuda R, Morizane T. *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: a 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005;10 (4):307-311
173. Kim N, Lim SH, Lee KH et al. Seroconversion of *Helicobacter pylori* in Korean male employees. *Scand J Gastroenterol* 2005;40 (9):1021-1027
174. Braden B, Duan LP, Caspary WF, Lembcke B. Endoscopy is not a risk factor for *Helicobacter pylori* infection--but medical practice is. *Gastrointest Endosc* 1997;46 (4):305-310
- II. Diagnostik, Typisierung, Resistenzlage, Resistenztestung
175. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109(1):136-141.

176. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs W J, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(10):2125-2129.
177. Laheij RJ, de Boer W A, Jansen JB, van Lier HJ, Sneeberger PM, Verbeek AL. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(7):742-746.
178. Juttner S, Vieth M, Miehlke S, Schneider-Brachert W , Kirsch C, Pfeuffer T et al. Reliable detection of macrolide-resistant *Helicobacter pylori* via fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed tissue. *Mod Pathol* 2004; 17(6):684-689.
179. Lottspeich C, Schwarzer A, Panthel K, Koletzko S, Russmann H. Evaluation of the novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6):1718-1722.
180. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection --a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(10):1001-1017.
181. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Arnim U, Kahl S, Peitz U, Malfertheiner P. Validity of a modified ¹³C-urea breath test for pre-and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2100-2104.
182. Gisbert JP, de la MF, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1921-1930.
183. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(5):428-433.
184. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6):1138-1144.
185. Bayerdorffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T et al. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42(8):834-839.
186. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10):1161-1181.
187. Stolte M, Muller H, Talley NJ, O'Morain C, Bolling-Sternevald E, Sundin M et al. In patients with *Helicobacter pylori* gastritis and functional dyspepsia, a biopsy from the incisura angularis provides useful diagnostic information. *Pathol Res Pract* 2006; 202(6):405-413.
188. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41 Suppl 2:S1-S9.
189. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(2):280-322.
190. Woo JS, El Zimaity HM, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid ureas test. *Helicobacter* 1996; 1(4):256-259.
191. Tepes B. Comparison of two invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after antimicrobial therapy. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(3):330-332.
192. van IJendoorn MC, Laheij RJ, de Boer W A, Jansen JB. The importance of corpus biopsies for the determination of *Helicobacter pylori* infection. *Neth J Med* 2005; 63(4):141-145.
193. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schutze K, Hirschl A, Megraud F et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(9):927-931.

194. Hackelsberger A, Schultze V, Peitz U, Gunther T, Nilius M, Diete U et al. Performance of a rapid whole blood test for *Helicobacter pylori* in primary care: a German multicenter study. *Helicobacter* 1998; 3(3):179-183.
195. Peitz U, Baumann M, Tillenburg B, Borsch G, Stolte M, Malfertheiner P et al. [Insufficient validity of a rapid blood test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection]. *Med Klin (Munich)* 2001; 96(12):703-707.
196. Hoang TT, Rehnberg AS, Wheeldon TU, Bengtsson C, Phung DC, Befrits R et al. Comparison of the performance of serological kits for *Helicobacter pylori* infection with European and Asian study populations. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(11):1112-1117.
197. Suerbaum S, Achtman M. *Helicobacter pylori*: recombination, population structure and human migrations. *Int J Med Microbiol* 2004; 294(2-3):133-139.
198. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121(4):784-791.
236. Capurso G, Carnuccio A, Lahner E, Panzuto F, Baccini F, Delle FG et al. Corpus-predominant gastritis as a risk factor for false-negative ¹³C-urea breath test results. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(10):1453-1460.
237. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, ¹³C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(2):138-141.
238. Korstanje A, van Eeden S, Offerhaus GJ, Sabbe LJ, den Hartog G, Biemond I et al. The ¹³carbon urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in subjects with atrophic gastritis: evaluation in a primary care setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(4):643-650.
239. Lahner E, Vaira D, Figura N, Piloizzi E, Pasquali A, Severi C et al. Role of noninvasive tests (C-urea breath test and stool antigen test) as additional tools in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic body gastritis. *Helicobacter* 2004; 9(5):436-442.
240. Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Cantet F, Megraud F. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):291-295.
241. Schilling D, Jakobs R, Peitz U, Sulliga M, Stolte M, Riemann J et al. Diagnostic accuracy of (¹³)C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestion* 2001; 63(1):8-13.
242. Laine LA, Nathwani RA, Naritoku W. The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: a prospective study at the time of bleeding and 1 month later. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(6):853-859.
243. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5):1166-1170.
244. Peitz U, Leodolter A, Wex T, Schutze D, Wolle K, Welte T et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42(2):141-146.
245. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4):848-863.
246. Schilling D, Demel A, Adamek HE, Nusse T, Weidmann E, Riemann JF. A negative rapid urease test is unreliable for exclusion of *Helicobacter pylori* infection during acute phase of ulcer bleeding. A prospective case control study. *Dig Liver Dis* 2003; 35(4):217-221.
247. Brandi G, Biavati B, Calabrese C, Granata M, Nannetti A, Mattarelli P et al. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1756-1761.

248. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Kurakata H et al. Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ¹³C-urea breath test. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(4):744-747.
249. MacOni G, Vago L, Galletta G, Imbesi V, Sangaletti O, Parente F et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(3):327-331.
250. Stolte M, Wellens E, Bethke B, Ritter M, Eidt H. *Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: an infection transmitted by animals? *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(12):1061-1064.
251. Chey W D, Woods M, Scheiman JM, Nostrant TT, DelValle J. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the ¹⁴C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3):446-450.
252. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129(7):547-550.
253. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5):823-829.
254. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5):1005-1009.
255. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, Aeed H, Boaz M, Moss SF et al. 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* 2004; 20(1):117-122.
256. Mana F, Van Laere W, Bossuyt A, Urbain D. The early effect of proton pump inhibitor therapy on the accuracy of the ¹³C-urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005; 37(1):28-32.
257. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1):73-79.
258. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56(6):772-781.
259. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995; 33(2):89-93.
260. Grimley CE, Holder RL, Loft DE, Morris A, Nwokolo CU. *Helicobacter pylori*-associated antibodies in patients with duodenal ulcer, gastric and oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(5):503-509.
261. Han SR, Schneider T, Loos M, Bhakdi S, Maeurer MJ. One-step polymerase chain reaction-based typing of *Helicobacter pylori* *vacA* gene: association with gastric histopathology. *Med Microbiol Immunol* 1999; 188(3):131-138.
262. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaumette MT, Delchier JC. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(7):721-726.
263. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(17):1328-1334.
264. Scholte GH, van Doorn LJ, Cats A, Bloemena E, Lindeman J, Quint WG et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded gastric biopsy specimens: relation to histological parameters and effects on therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7):1687-1695.

265. Kodama K, Ito A, Nishizono A, Fujioka T, Nasu M, Yahiro K et al. Divergence of virulence factors of *Helicobacter pylori* among clinical isolates does not correlate with disease specificity. *J Gastroenterol* 1999; 34 Suppl 11:6-9.
266. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3):725-729.
267. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De Simone T, Mucherino C, Iovene MR et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(4):273-278.
268. Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11(4):237-242.
269. Malfertheiner P, Peitz U, Wolle K, Treiber G. [*Helicobacter pylori* infection--an update for 2004]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(34-35):1821-1826.
270. Best LM, Haldane DJ, Keelan M, Taylor DE, Thomson AB, Loo V et al. Multilaboratory comparison of proficiencies in susceptibility testing of *Helicobacter pylori* and correlation between agar dilution and E test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(10):3138-3144.
271. Grignon B, Tankovic J, Megraud F, Glupczynski Y, Husson MO, Conroy MC et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microb Drug Resist* 2002; 8(1):61-66.
272. Perna F, Gatta L, Figura N, Ricci C, Tampieri A, Holton J et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(10):2157-2161.
273. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003840.
274. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9):1409-1415.
275. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12):1949-1958.
276. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163(17):2020-2024.
323. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56(6):772-781.
324. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12):1939-1947.
325. Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4):950-954.
326. Blum AL TNO. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(26):1875-1881.
327. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8):2329-2336.
328. Kamada T, Haruma K, Hata J, Kusunoki H, Sasaki A, Ito M et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(2):245-252.

329. Koskenpato J. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96(10):2866-2872.
330. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 18(6):615-625.
331. McColl K. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England journal of medicine* 1998; 339(26):1869-1874.
332. McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, O'Morain C. Does *Helicobacter pylori* eradication affect symptoms in nonulcer dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002; 7(5):317-321.
333. Talley NJ VN. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England journal of medicine* 1999; 341(15):1106-1111.
334. Veldhuyzen vZ, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(9):1963-1969.
335. Hudson N, Brydon W G, Eastwood MA, Ferguson A, Palmer KR. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(1):47-50.
336. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2442-2449.
337. Delaney JA, Dial S, Barkun A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease, UK. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(5):761-763.
338. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of Gastric Acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile*-Associated Disease. *JAMA* 2005; 294(23):2989-2995.
339. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15(3):237-241.
340. Chiba N. Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of H. pylori-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 19(3):349-358.
341. Talley NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129(5):1753-1755.
342. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002096.
343. Vakil N. Patterns of gastritis and the effect of eradicating *Helicobacter pylori* on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; 24(1):55-63.
344. Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Hui Y, Leong R et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2004; 53(2):174-179.
345. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5):1442-1447.
346. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K et al. High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6):729-735.
347. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(1):45-51.

348. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12):2992-2997.
349. Vakil N, Talley NJ, Stolte M, Sundin M, Junghard O, Bolling-Sternevald E. Patterns of gastritis and the effect of eradicating *Helicobacter pylori* on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(1):55-63.
350. Pilotto A, Perri F, Leandro G, Franceschi M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight-month study. *Gerontology* 2006; 52(2):99-106.
351. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53(1):12-20.
352. Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, Sipponen P, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Burman CF et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease --results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(8):1431-1442.
353. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121(5):1120-1126.
354. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46(5):615-621.
355. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117(2):319-326.
356. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2):237-246.
357. Chen LH, Luo HS. Effects of H pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40):5380-5383.
358. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, Ehira N, Kawamura T, Umehara S et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005; 84(12):807-811.
359. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6):1265-1270.
360. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97(3):812-814.
361. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007; 110(12):3833-3841.
362. Yoshimura M, Hirai M, Tanaka N, Kasahara Y, Hosokawa O. Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia. *Intern Med* 2003; 42(10):971-977.
363. Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K, Nakamura S, Fujishima M. Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori* infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(10):1909-1912.

364. Yamada M, Sumazaki R, Adachi H, Ahmed T, Matsubara T, Hori T et al. Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Pediatr* 1997; 156(3):182-185.
365. Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*--is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Menetrier's disease? *Gut* 1994; 35(5):701-704.
366. Madisch A, Miehlke S, Neuber F, Morgner A, Kuhlisch E, Rappel S et al. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy--a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(4):473-479.
367. Chen LH, Luo HS. Effects of H pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40):5380-5383.
369. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4(2):135-139. IV. Pravention und Therapie neoplastischer Magenerkrankungen
370. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 1991, 338: 1175-1176.
371. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in the antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1989;42:1269-1271.
372. Stolte M. H. pylori and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992;339:745-746.
373. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992;339:1175-1176.
374. Zaki M, Schubert ML. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1995;108:610-612.
375. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-574.
376. Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
377. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:44-49.
378. Myhre MJ, Isaacson PG. Primary B-cell gastric lymphoma -a reassessment of its histogenesis. *J Pathol* 1987;152:1-11.
379. El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D. Houston MALT lymphoma Workshop. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34:6-16.
380. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
381. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting -Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
382. Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-3918.
383. Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlen-therapie* 1977;153:218-222.
384. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-1638.
385. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.

386. Shimodaira M, Tsukamoto Y, Niwa Y, et al. A proposed staging system for primary gastric lymphoma. *Cancer* 1994;73:2709-2715.
387. Ruskone-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, W otherspoon A, de Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 2003;52:912-913.
388. Morgner A, Schmelz R, Thiede C, Stolte M, Miehlke S. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:3554-3566.
389. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
390. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.
391. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
392. Koch P, Probst A, Berdel W E, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005;23:7050-7059.
393. Koch P, del Valle F, Berdel W E, et al. German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3874-3883.
394. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1191-1202.
395. Raderer M, W ohrer S, Streubel B et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:3136-3141.
396. Flieger D, Keller R, May A, Ell C, Fischbach W . Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas. *Endoscopy* 2005;37:1174-1180.
397. Morgner A, Miehlke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;19:2041-2048.
398. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1345-1353.
399. Chen LT, Lin JT, Shyu RY, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage I(E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001;19:4245-4251.
400. Boot H, de Jong D, van Heerde P, Taal B. Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-449
401. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumours of the stomach: Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. In: Marshall B (ed): *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:593-607.
402. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
403. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1996;124:275-276.
404. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.

405. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
406. Savio A, Zamboni G, Capelli P, et al. Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000;156:116-124.
407. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118: 821-828.
408. Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
409. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:454-460.
410. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;Suppl 3:19-24.
411. Diz-Lois Palomares MT, Souto Ruzo J, Yanez Lopez JA, Alvarez Garcia A, Arnal Monreal F, Vazquez-Iglesias JL. Early-stage gastric MALT lymphomas: eradication of *H. pylori* and outcome. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:669-678.
412. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-37.
413. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
414. Wundisch T, Mosch C, Neubauer A, Stolte M. *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Results of a 196-patient series. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2110-2114.
478. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:1087-1090.
479. Fischbach W, Goebeler-Kolve M, Starostik P, Greiner A, Muller-Hermelink HK. Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 2002;360:547-548.
480. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. German MALT Lymphoma Study Group. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1600-1609.
481. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56:1685-1687.
482. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res* 1997;57:3944-3948.
483. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 979-985.
484. Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, Marynen P, De Wolf-Peeters C. The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000;156:1433-1439.

485. Liu H, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
486. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
487. Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Blood* 2000;95:4014-4015.
488. Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, et al.: *Helicobacter pylori* and the t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:301-309.
489. Ye H, Dogan A, Karran L, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000;157:1147-1154.
490. Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi N, Seto M: API2-MALT1 chimeric transcript is a predictive marker for the responsiveness of *H. pylori* eradication treatment in low-grade gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2001;120:1884-1885.
491. Raderer M, Streubel B, W ohrer S, Hafner M, Chott A. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006;55:616-618.
492. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1093-1103.
493. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-1921.
494. Tsang RW , Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-4164.
495. Tsang RW , Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 2005;23:10-17.
496. Mittal B, Wasserman TH, Griffith RC. Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1983;78:780-787.
497. Ettinger DS, Carter D. Gastric carcinoma 16 years after gastric lymphoma irradiation. *Am J Gastroenterol* 1977;68:485-488.
498. Shani A, Schutt AJ, W eiland LH. Primary gastric malignant lymphoma followed by gastric adenocarcinoma: report of 4 cases and review of the literature. *Cancer* 1978;42:2039-2044.
499. Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, Brennan MF. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996;223:53-62.
500. Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S, et al. The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1998;227:45-50.
501. Brands F, Monig SP, Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg* 1997;163:803-813.
502. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Huerta-Guzman J et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004;240:44-50.
503. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Cleto S. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005;22:57-62.
504. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13:2524-2529.

505. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005;104:532-540.
506. Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:5061-5066.
507. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002;20:3872-3877.
508. Streubel B, Ye H, Du MQ, Isaacson PG, Chott A, Raderer M. Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004;66:476-480.
509. Raderer M, W ohrer S, Bartsch R, et al. Phase II study of oxaliplatin for treatment of patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8442-8446.
510. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102:2741-2745.
511. Raderer M, Jager G, Brugger S, et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003;65:306-310.
512. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1979-1983.
513. Chaudhary N, Ozer H, Huard D, Lightfoot S, Mesiya S. Successful treatment of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma with rituximab. *Dig Dis Sci* 2006;51:775-778.
514. Salar A, Bellosillo B, Serrano S, Besses C. Persistent residual disease in t(11;18)(q21;q21) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with chemotherapy or rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23:7361-7362.
515. Ferreri AJ, Freschi M, Dell'Oro S, Viale E, Villa E, Ponzoni M. Prognostic significance of the histopathologic recognition of low-and high-grade components in stage I-II B-cell gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:95-102.
516. Ferreri AJ, Montalban C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;[Epub ahead of print].
517. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927-1932.
518. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
519. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648.
520. Ekstrom AM, Hansson LE, Signorello LB, Lindgren A, Bergstrom R, Nyren O. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma--a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2000;83:391-396.
521. WHO/IARC. Infection with *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:177-240.
522. Stoicov C, Saffari R, Cai X, Hasyagar C, Houghton J. Molecular biology of gastric cancer: *Helicobacter* infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene* 2004;341:1-17.
523. Ekstrom AM, Eriksson M, Hansson LE, et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 1999;59:5932-5937.

524. Miehlik S, Kirsch C, Agha-Amiri K, et al. The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 2000;87:322-327.
541. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000;87:133-140.
542. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345-354.
543. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14.
544. De Jonge PJ, Wolters LM, Steyerberg EW, van Dekken H, Kuipers EJ, Siersema PD. Environmental risk factors in the development of adenocarcinoma of the oesophagus or gastric cardia: a cross-sectional study in a Dutch cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(1):31-39.
545. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, Nishino N, Masuda Y, Aoki S, Kato M, Morohara K, Kusano M. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer* 2007;96(1):631-638.
546. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(3):354-362.
547. Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Z Gastroenterol* 2002;40:557-560.
548. Matsuhisa T, Matsukura N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in *Helicobacter pylori*-positive Asian populations: age-, gender-, and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol* 2004;39:324-328.
549. Imagawa S, Yoshihara M, Ito M, et al. Evaluation of Gastric Cancer Risk Using Topography of Histological Gastritis: A Large-scaled Cross-sectional Study. *Dig Dis Sci* 2007 13;[Epub ahead of print].
550. Miehlik S, Hackelsberger A, Meining A, et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with *Helicobacter pylori*. *Br J Cancer* 1998;78:263-266.
551. Meining AG, Bayerdorffer E, Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:717-720.
552. Meining A, Riedl B, Stolte M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:770-773.
553. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000;437:581-590.
554. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
555. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al.: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
556. Forman D, Graham DY. Review article: impact of *Helicobacter pylori* on society-role for a strategy of 'search and eradicate'. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl1):17-21.
- V. Therapie der *Helicobacter pylori* Infektion
557. Fischbach L., Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-57.
558. Janssen MJ, Laheij RJ, et al. The influence of pretreatment on cure rates of *Helicobacter pylori* eradication. *Neth J Med* 2004;62:192-6.
559. Laheij RJ, Rossum LG, et al. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection -a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(7) 857-64.

560. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
561. van der Wouden EJ, Thijs JC, et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-9.
562. Fuccio L, Minardi ME, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
563. Furuta T, Shirai N, et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:153-67.
564. Gisbert JP, Khorrami S, et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:617-29.
565. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl 1):S2-8.
566. Huang JQ, Zheng GF, et al. Do patients with non-ulcer dyspepsia respond differently to Helicobacter pylori eradication treatments from those with peptic ulcer disease? A systematic review. *World J Gastroenterol* 2005;11:2726-32.
567. Klotz U, Schwab M, et al. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95:2-8.
568. Lind T, Megraud F, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116: 248-53.
569. Malfertheiner P, Bayerdorffer E, et al. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on Helicobacter pylori infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:703-12.
570. Malfertheiner P, Peitz U, et al. What constitutes failure for Helicobacter pylori eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003;17 (Suppl B):53B-57B.
571. Malfertheiner P, Megraud F, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
572. Moayyedi P, Soo S, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD002096.
573. Morgner A, Labenz J, et al. Effective regimens for the treatment of Helicobacter pylori infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:995-1016.
574. Padol S, Yuan Y, et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1467-75.
575. Treiber G, Malfertheiner P, et al. Treatment and dosing of Helicobacter pylori infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:329-50.
576. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
577. Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for Helicobacter pylori and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997;113:S126-30.
578. Graham DY, Lu H, et al. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-8.
579. Calvet X, Garcia N, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 603-9.
580. Chiba N, Rao BV, et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1716-27.
581. Gisbert JP, Khorrami S, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists--their efficacy with antibiotics in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:757-66.

582. Graham DY, Hammoud F, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H₂-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1229-36.
583. Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxycillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:719-29.
584. Treiber G. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:246-57.
585. Treiber G. Treating *H. pylori* shorter than one week--a real future perspective? *Z Gastroenterol* 2000;38:807-12.
586. Unge P. Antimicrobial treatment of *H. pylori* infection--a pooled efficacy analysis of eradication therapies. *Eur J Surg Suppl* 1998;582:16-26.
587. Ford AC, Delaney BC, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1833-55.
588. Gene E, Calvet X, et al. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1137-43.
589. Kist M. *Helicobacter pylori*: primary antimicrobial resistance and first-line treatment strategies. *Euro Surveill* 2007;12:E1-2.
590. Taylor JL, Zagari M, et al. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1997;157:87-97.
591. Wolle K, Leodolter A, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002;51:705-9.
592. Fischbach LA, van Zanten S, et al. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-82.
611. Neville PM, Everett S, et al. The optimal antibiotic combination in a 5-day *Helicobacter pylori* eradication regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:497-501.
612. Treiber G, Wittig J, et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002;162:153-60.
613. Vaira D, Zullo A, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-63.
614. Zullo A, De Francesco V, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-7.
615. Treiber G, Malfertheiner P, et al. Treatment and dosing of *Helicobacter pylori* infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:329-50.
616. Janssen MJ, Laheij RJ, et al. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:341-5.
617. Klotz U, Schwab M, et al. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95:2-8.
618. de Bortoli N, Leonardi G, et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007;102:951-6.
619. Gotteland M, Brunser O, et al. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1077-86.
620. Tong JL, Ran ZH, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 55-68.
621. Leodolter A, Kulig M, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-58.
622. Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 1080-4.

623. Adamek RJ, Opferkuch W, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection: role of duration of treatment with omeprazole and amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:98-100.
624. van der Wouden EJ, Thijs JC, et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-9.
625. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-72.
626. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
627. Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2008;13:69-74.
628. Yuan Y, Thabane L, et al. Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure: how strong is the evidence? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1283-5; author reply 1285-6.
796. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:126-130.
797. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.
798. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, et al. Effect of Risk Factors on Complicated and Uncomplicated Ulcers in the TARGET Lumiracoxib Outcomes Study. *Gastroenterology* 2007;133:57-64.
799. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative metaanalysis. *BMJ* 1996;312:1563-1566.
800. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
801. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-710.
802. Miyake K, Ueki N, Suzuki K, et al. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 (Suppl 2):67-72.
803. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003;68:198-208.
804. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51:329-335.
805. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-175.
806. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.

807. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528, 1522 p following 1528
808. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-2110.
809. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-1043.
810. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948.
811. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-1308.
812. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818-828, 828 e811-815; quiz 768.
813. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a doubleblind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-1626.
814. Goldstein JL, Cryer B, Amer F, Hunt B. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1167-1174.
815. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:497-506.
816. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. 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* 2002;359:9-13.
817. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. 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* 2003;17:799-805.
818. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418.
819. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *elicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:829-836.
820. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet* 1998;352:1016-1021.
821. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
822. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-830.
823. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413-1416.
824. Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJ. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin-analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995;37:509-511.

825. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
826. Lanas A, Fuentes J, Benito R, et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
827. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
828. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
829. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-865.
830. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333: 726.
831. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-869.
832. Malchow H, Ewe K, Brandes JW , et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-266.
833. Guslandi M, Tittobello A. Symptomatic response to omeprazole in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:159-160.
834. Dickinson JB. Is omeprazole helpful in inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 1994;18:317-319.
835. Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1882-1886.
836. Dorigo-Zetsma JW, van der Meer JT, Tersmette M, et al. Value of laboratory investigations in clinical suspicion of cytomegalovirus-induced upper gastrointestinal tract ulcerations in HIV-infected patients. *J Med Virol* 1996;49:29-33.
837. Peter A, Telkes G, Varga M, Sarvary E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004;18:580-584.
838. Pruitt BA, Jr., Foley FD, Moncrief JA. Curling's ulcer: a clinical-pathology study of 323 cases. *Ann Surg* 1970;172:523-539.
839. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377-381.
840. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama* 1996;275:308-314.
841. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997;54:581-596.
842. Rosen HR, Vlahakes GJ, Rattner DW. Fulminant peptic ulcer disease in cardiac surgical patients: pathogenesis, prevention, and management. *Crit Care Med* 1992;20:354-359.
843. Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence. *J Hosp Med* 2007;2:86-9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

- 1.Бабак О.Я., Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А.Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам //Клиническая антибиотикотерапия.-1999.-№2(2).-с.29-31.
- 2.Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. и соавт. Резистентность бактерий *Helicobacter pylori* к антибиотикам у больных с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки//Инфекционные болезни в практике терапевта.-2001-с.26-28.
3. Харченко, Н.В. Международный конгресс гастроэнтерологов «Гастро-2009»/Н.В.Харченко, Н.Д.Опанасюк, И.Я.Лопух // Здоров'я України. – 2009. - №23 (228). – с. 17-19.
4. Ткач С.М. Предпочтительные стратегии эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* в Украине в свете современных международных рекомендаций//Новости медицины и фармации .-2013.-№468.-с.7-12.
5. 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) Management of *Helicobacter pylori* infection the. Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
6. Management of patients with ulcer bleeding. American College of Gastroenterology. NGC:009266 AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality Mar 01, 2012
7. Management of *Helicobacter pylori* infectiondthe Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Colm A O'Morain, John Atherton, Anthony T R Axon, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG)