

Российское научное медицинское общество терапевтов

Научное общество гастроэнтерологов России

**VI НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ И АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*
ЗАБОЛЕВАНИЙ (VI МОСКОВСКИЕ СОГЛАШЕНИЯ)**

Приняты XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России и

XI Национальным конгрессом терапевтов, Москва, 24 – 25 ноября 2016 года

В разработке VI Московских соглашений принимали участие ведущие специалисты России и стран СНГ: Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков, Е.Б. Авалуева, М.Д. Ардатская, В.А. Ахмедов, Д.С. Бордин, С.Г. Бурков, М.А. Бутов, Е.В. Голованова, В.Ю. Голофеевский, В.Б. Гриневич, Г.С. Джулай, В.П. Добрица, Е.Ю. Еремина, А.Б. Жебрун, Т.Н. Жигалова, И.О. Иваников, В.А. Исаков, А.Н. Казюлин, А.В. Калинин, И.В. Козлова, И.А. Комиссаренко, Е.А. Корниенко, Н.В. Корочанская, С.А. Курилович, Ю.А. Кучерявый, Е.Д. Ли, И.А. Ли, С.В. Левченко, М.А. Ливзан, А.Ф. Логинов, И.Д. Лоранская, И.В. Маев, В.А. Максимов, Д.А. Миллер, О.Н. Минушкин, А.А. Низов, Л.С. Орешко, М.Ф. Осипенко, А.И. Пальцев, В.Д. Пасечников, В.Г. Радченко, М.Н. Рустамов, О.А. Саблин, В.Э. Сагынбаева, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Самсонов, А.С. Сарсенбаева, П.В. Селиверстов, В.И. Симаненков, С.И. Ситкин, Б.Д. Старостин, А.Н. Суворов, Л.В. Тарасова, А.В. Ткачев, Ю.П. Успенский, О.В. Хлынова, Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики, В.В. Цуканов, В.В. Чернин, А.Л. Чернышев, О.О. Шархун, П.Л. Щербаков, Э.П. Яковенко.

Список сокращений

АСК – ацетилсалициловая кислота

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибитор протонной помпы

ФД – функциональная (неязвенная) диспепсия

Hp – *Helicobacter pylori*

ПЦР – полимеразная цепная реакция

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ФОС – фруктоолигосахариды

ХГ – хронический гастрит

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

ШИФР по МКБ-10: К 21 (Гастроэзофагеальный рефлюкс [ГЭР])

ГЭР с эзофагитом – К 21.0, ГЭР без эзофагита – К 21.9

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, возникающим вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны и проявляющимся симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным клинико-эндоскопическим проявлением – рефлюкс-эзофагит.

Клинические симптомы ГЭРБ¹			
Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (при отсутствии структурных повреждений пищевода)	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Барретта 4. Аденокарцинома	1. Кашель рефлюксной природы 2. Ларингит рефлюксной природы 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит

¹ Согласно международному научно обоснованному соглашению (Монреаль, 2005)

Методы диагностики ГЭРБ

Диагноз выставляется клинически и базируется на верификации и оценке жалоб больного, при условии одинаковой трактовки симптомов врачом и больным.

Клинически наиболее распространен *классический рефлюксный синдром*, проявляющийся изжогой и/или регургитацией.

Национальное определение изжоги, принятое VII Съездом НОГР (2007 г.): «Изжога – чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения».

Под регургитацией понимают попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки (Монреаль, 2005 г.).

Нередко изжога и регургитация сочетаются со стенокардическими загрудинными болями (ночными, в положении лежа, после еды или при наклоне туловища вперед – «позиционная» и «ночная» стенокардия), что требует проведения дополнительных мер для диагностики ИБС и правильного построения лечебного процесса.

«Многоцентровое Эпидемиологическое исследование распространенности Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»), проведенное в 2005-2007 гг., показало, что в среднем имеют заболевание к небольшим колебаниями 13,3% населения страны, причем больные с верифицированной ГЭРБ чаще обращаются к кардиологу по поводу прекардиальных болей, нежели по поводу изжоги и регургитации к гастроэнтерологу.

Клинические методы выявления ГЭРБ:

- Опросник GERD-Q
- Выявление и оценка наиболее характерных симптомов (изжога, регургитация, загрудинная боль, связанная с приемом пищи), их влияния на самочувствие
- Терапевтический тест с одним из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозе в течение 7–10 дней (чувствительность 80%, специфичность 57%). Устранение симптома (-ов) подтверждает связь с рефлюксом и является критерием диагноза. Однако сохранение симптома не позволяет отказаться от диагноза ГЭРБ.

- Альгинатный тест – оценка эффекта однократного приема разовой дозы альгината при изжоге (чувствительность – до 97%, специфичность – до 88%). Купирование изжоги при однократном приеме альгината является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ.

Инструментальные методы диагностики ГЭРБ:

- Эндоскопическое исследование позволяет выявить и оценить изменения в дистальном отделе пищевода, прежде всего рефлюкс-эзофагит. При подозрении на желудочную или кишечную (пищевод Барретта) метаплазию пищевода и злокачественное поражение проводится множественная биопсия и морфологическое исследование. Выявление характерных повреждений дистального отдела пищевода (эрозий, обнаруживаемых как при обычной эндоскопии, так и при использовании более современных методов, например, эндоскопии в режиме NBI) подтверждает диагноз ГЭРБ (эрозивная форма). Отсутствие изменений у больного с клиническими проявлениями заболевания, имеющими связь с рефлюксом, не свидетельствует против диагноза.
- Суточный рефлюкс-мониторинг пищевода (рН-мониторинг, комбинированный многоканальный импеданс-рН-мониторинг) для выявления и количественной оценки патологического гастроэзофагеального рефлюкса, определения его связи с симптомами болезни, а также для оценки эффективности терапии. Суточный рН-мониторинг позволяет выявить патологический кислый рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$). Импеданс-рН-мониторинг дает возможность также выявлять слабокислые, щелочные и газовые рефлюксы. Выявленный патологический ГЭР или доказательство связи ГЭР с типичными или атипичными симптомами подтверждают диагноз ГЭРБ. Отсутствие этих находок не позволяет отказаться от диагноза;
- Манометрия пищевода – для оценки моторики пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров), дифференциальной диагностики с первичными (напр., ахалазия) и вторичными (напр., склеродермия) нейро-мышечными заболеваниями пищевода. Манометрия обеспечивает правильность установки зонда для проведения рН-мониторинга пищевода (на 5 см выше проксимального края нижнего пищеводного сфинктера). Является обязательным предоперационным исследованием перед операцией фундопликации.

- Рентгеноскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта в положении больного стоя и лежа для диагностики и дифференциальной диагностики пептических язв и/или пептических стриктур пищевода и/или грыж пищеводного отверстия диафрагмы.
- По показаниям проводится оценка нарушений эвакуаторной функции желудка (электрогастрография и другие методы).
- При выявлении внепищеводных синдромов, а также для определения показаний к хирургическому лечению ГЭРБ – консультации специалистов (кардиолог, пульмонолог, отоларинголог, стоматолог, диетолог, психоневролог и др.).

Клиническая классификация ГЭРБ

Согласно МКБ-10 ГЭРБ относится к рубрике К21 и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом (К 21.0) и ГЭРБ без эзофагита (К 21.1). Выделяют неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая в общей структуре ГЭРБ составляет 60-65%, и эрозивную рефлюксную болезнь (эрозивный эзофагит) — 30-35%. Частота распространенности НЭРБ среди населения значительно выше данных статистики в связи с существующими ограничениями и сложностями использования необходимых диагностических методов исследования и тем, что далеко не все больные обращаются за врачебной помощью. По данным, представленным на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (2002 г), более 60% пациентов с ГЭРБ имеют неэрозивную форму. Соглашения этого конгресса рекомендуют относить к НЭРБ следующие состояния:

- эндоскопически негативный вариант при наличии клинических данных;
- катаральный рефлюкс-эзофагит;
- отсутствие отчетливых повреждений слизистой оболочки пищевода (эрозий, язв, пищевода Баррета);
- наличие «малых изменений» (эритема, отек, повышенная ранимость).

Согласно пункту 1 Вевейского соглашения по НЭРБ (2009 г) неэрозивная рефлюксная болезнь является формой ГЭРБ, характеризуется наличием связанных с рефлюксом беспокоящих клинических симптомов в отсутствие эрозий слизистой оболочки пищевода при обычной эндоскопии и без недавнего использования кислотосупрессивной терапии. Таким образом, о НЭРБ говорят при наличии эндоскопически негативного варианта патологии, подтверждаемого клиническими симптомами и данными рН-метрии пищевода, выявляющей патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) или данными эндоскопического исследования,

выявляющего катаральный эзофагит. Патологическими ГЭР считаются рефлюксы с рН в пищеводе менее 4 или более 7 продолжительностью более 5 минут, более 50 эпизодов в течение суток, общей продолжительностью более 1 часа и существующие не менее 3 месяцев.

Основные клинические симптомы НЭРБ идентичны таковым при эрозивной ГЭРБ – это изжога, боль за грудиной и/или в эпигастральной области, отрыжка. В 46–58% случаев у больных НЭРБ отмечаются клинические симптомы, ассоциированные с нарушением моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, – чувство раннего насыщения, тяжести, растяжения и переполнения в подложечной области, скопление газа в желудке, тошнота, возникающие чаще всего после приема пищи и объединяемые в понятие «дискомфорт». Особенностью клинических проявлений ГЭРБ является отсутствие корреляции между спектром и выраженностью симптоматики и тяжестью поражения слизистой оболочки пищевода: симптомы болезни не позволяют дифференцировать пациентов с неповрежденной слизистой от пациентов, у которых выявляется эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит.

Основной метод инструментальной верификации НЭРБ – компьютерная 24-часовая рН-метрия, являющаяся «золотым стандартом» диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и позволяющая не только установить наличие патологического рефлюкса, но и оценить его характер (кислотный, щелочной), продолжительность, взаимосвязь с клинической симптоматикой, оценить симптоматический индекс и/или более точный показатель SAP (symptom association probability – вероятность связи с симптомом). Данный метод также дает возможность индивидуального подбора терапии и контроля эффективности действия препаратов. Физиологическим считается снижение рН в пищеводе ниже 4 (кислотный рефлюкс) или повышение рН до уровня более 7 (щелочной рефлюкс) продолжительностью до 5 минут, не более 50 раз в течение суток с суммарной продолжительностью не более часа.

Эндоскопические стадии ГЭРБ:

- 1 стадия - эндоскопически «негативная» ГЭРБ (диагностируется при наличии характерных для ГЭРБ клинических симптомов и отсутствии диффузных и очаговых патологических изменений слизистой оболочки пищевода,;
- 2 стадия - рефлюкс-эзофагит (при наличии диффузных патологических изменений слизистой оболочки пищевода и отсутствии таких очаговых поражений как эрозии и язвы);
- 3 стадия - эрозивный рефлюкс-эзофагит;
- 4 стадия - пептическая язва пищевода на фоне рефлюкс-эзофагита с наличием эрозий

или без них.

К осложнениям ГЭРБ относятся кровотечения, нередко с развитием хронической анемии, пептическая стриктура, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.

Для эндоскопической оценки рефлюкс-эзофагита используется Лос-Анджелесская классификационная система (L.Lundell et al 1999):

Степень А: одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия) с длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки;

Степень В: одно (или более) поражение слизистой оболочки более 5 мм, ограничен пределами складки слизистой оболочки;

Степень С: одно (или более) поражение слизистой оболочки распространяется на две и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода;

Степень Д: одно (или более) поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода.

Немедикаментозная коррекция

Лечение должно начинаться с изменения стиля жизни, характера пищи и режима питания,

Рекомендуется выявление и исключение продуктов или блюд, провоцирующих симптомы заболевания у данного больного.

Рекомендовано ежедневное питье обладающей антацидными и прокинетическими свойствами природной щелочной гидрокарбонатной минеральной воды Боржомского месторождения по 150–200 мл три раза в сутки за 60- 90 минут до еды в дегазированном виде при температуре комнатной и подогретой не более чем до 38 °С.

При избыточной массе тела рекомендуются различные методики ее уменьшения под контролем специалистов (обязательная дозированная ходьба), при ночных или позиционных симптомах заболевания (симптом мокрой подушки, *angina pectoris nocturna*, *angina pectoris decubita*, «ночная бронхиальная астма») – сон с приподнятым на 15–20 см головным концом кровати или в положении на левом боку .

Медикаментозная терапия

Для устранения и контроля симптомов, лечения и профилактики осложнений ГЭРБ наиболее эффективным является использование ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол 20-40 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20-40 мг, назначаемые 1–2 раза в сутки за 30–60 минут до приема пищи).

Длительность основного курса терапии составляет не менее 8 недель.

При наличии внепищеводных синдромов или при упорном течении, например, у пожилых с эрозивным рефлюкс-эзофагитом продолжительность курсового лечения возрастает до 12 недель.

Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ примерно одинакова, но субъективно различна по времени начала и длительности сохранения эффекта.

Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, и рабепразола, что делает лечение наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для терапии синхронно протекающих заболеваний (дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.).

При необходимости синхронного применения антиагрегантов и НПВП пантопразол и рабепразол могут быть средствами выбора.

При неэффективности стандартной дозы ИПП возможно назначение удвоенной дозы, замена за ИПП следующего поколения, или комбинации ИПП с альгинатами, антацидами и/или прокинетиками.

Нецелесообразна синхронная комбинация нескольких ИПП у одного больного.

При непереносимости, рефрактерности к ИПП, наличии ночных кислотных «прорывов» могут быть назначены антагонисты H₂-рецепторов гистамина (фамотидин) курсами.

При ночных кислотных «прорывах» эффективен омепразол немедленного высвобождения.

Для быстрого устранения изжоги следует использовать антациды, альгинаты, или омепразол немедленного высвобождения.

При выявлении нарушений эвакуаторной функции желудка и выраженном дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе возможно дополнительное назначение прокинетиков (итоприда гидрохлорид).

Другие прокинетики (метоклопрамид, домперидон) могут применяться в качестве сопровождающего средства при моторно-эвакуационных расстройствах в максимальной суточной дозе не более 30 мг из-за вероятности развития серьезных нежелательных эффектов: метоклопрамид - экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемия; домперидон - повышенный риск внезапной смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией (смотри инструкцию по применению препаратов). Возможно применение регулятора моторики ЖКТ тримебутина 200 мг 3 раза в день до 4-х недель

При выраженном рефлюксе желчи возможно назначение препаратов УДХК 10-12 мг/кг массы тела в сутки.

Критериями эффективности терапии является достижение клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие симптомов или значительное уменьшение их выраженности при условии существенного улучшения самочувствия и качества жизни больного при эндоскопически негативной форме заболевания; отсутствие признаков рефлюкс-эзофагита при эзофагогастродуоденоскопии).

У большинства больных при отмене антисекреторной терапии симптомы заболевания и рефлюкс-эзофагит быстро рецидивируют, что требует проведения

поддерживающей терапии в зависимости от формы и стадии заболевания.

Варианты ведения больных ГЭРБ после стойкого устранения симптомов и рефлюкс-эзофагита

- При рецидивирующем эрозивно-язвенном рефлюкс-эзофагите, пищеводе Барретта необходима непрерывная поддерживающая терапия ИПП (омепразол 20-40 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг) 1–2 раза в сутки.

- При часто рецидивирующей эндоскопически негативной ГЭРБ применяется непрерывная поддерживающая терапия ИПП в минимальной эффективной дозе, подбираемой индивидуально. При длительном многомесячном непрерывном ИПП необходим мониторинг желудочной секреции и морфологического состояния слизистой желудка.

У больных, нуждающихся в длительной терапии ИПП до ее начала (или после 2-недельной отмены) должно быть проведено исследование на *H. pylori*, при положительном результате теста – обязательна эрадикация.

Ведение изжоги при беременности

Беременной женщине с симптоматикой ГЭРБ необходимо соблюдение рекомендаций по изменению стиля жизни и диеты. Показано дробное питание (5–7 раз в день), малыми порциями, без переедания. Необходимо избегать запоров, метеоризма.

Назначению любого лекарственного препарата обязательно должно предшествовать тщательное изучение инструкции по его применению с целью исключения возможности нанесения вреда организму матери, плода или новорожденного.

Для купирования изжоги во всех триместрах назначают невсасывающиеся антациды (в том числе, алюминия фосфат) и альгинаты. Применение алюминий-содержащих невсасывающихся антацидов в большинстве случаев ограничено возможностью развития запора. Алюминия фосфат практически не имеет таких ограничений (запоры развиваются редко, в основном у лежачих пациентов) и может назначаться по показаниям в терапевтических дозах в 1–3 триместрах беременности. Препарат не следует принимать длительно без назначения врача.

Альгинаты безопасны, ограничений не имеют.

При недостаточной эффективности антацидов и альгинатов возможно назначение H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов, омепразола и других ИПП (с учетом указаний в

инструкции), поскольку повышение риска развития нежелательных эффектов в отношении матери и плода при их использовании в терапевтических дозах не получил подтверждения.

ГЭРБ и *Helicobacter pylori*

Эпидемиологические данные демонстрируют меньшую распространенность *H. pylori* у больных ГЭРБ, чем в популяции, однако значение этой отрицательной взаимосвязи не имеет убедительного объяснения.

Наличие *Helicobacter pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ.

Эрадикация *Helicobacter pylori* не усугубляет существующую ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения.

На фоне значительного и длительного подавления кислотопродукции происходит распространение *Helicobacter pylori* из антрального отдела на тело желудка (транслокация *Helicobacter pylori*). При этом могут ускоряться процессы потери функций специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику *Helicobacter pylori*, при выявлении – провести обязательную эрадикацию.

Для диагностики *Helicobacter pylori* у больных, получающих лечение ИПП, необходима их отмена за 2 недели до проведения исследования (культурального, гистологического, быстрого уреазного теста, уреазного дыхательного теста или выявления антигена в кале).

Эрадикация *Helicobacter pylori* у больных, длительно получающих ИПП, способствует уменьшению выраженности гастрита и предотвращает его трансформацию в атрофический гастрит, уменьшая вероятность развития метапластических процессов и предупреждая развитие рака желудка (см. раздел «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*»).

Для повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуется непременно учитывать регионарные данные по чувствительности штамма *Helicobacter pylori* к компонентам эрадикационной терапии, а также:

- определить генотип больного по отношению к метаболизму ИПП – быстрый, промежуточный или медленный (более эффективны ИПП у медленных метаболизаторов

[метаболайзеров]);

- увеличить дозу ИПП в два раза;
- убедиться в биоэквивалентности применяемого лекарственного препарата референтному (ИПП или иного, включенного в схему эрадикационной терапии), сверившись с официальной документацией.

Хирургическое лечение ГЭРБ

Показания для хирургического лечения ГЭРБ остаются спорными, а отдаленные результаты не гарантируют полного отказа от ИПП.

Показания к хирургическому лечению: осложненное течение ГЭРБ (пищевод Барретта, эрозивный рефлюкс-эзофагит III или IV степени [LA C-D], рецидивирующая язва пищевода с высоким риском кровотечения, стриктура пищевода), в том числе сочетающаяся с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Методы хирургического лечения ГПОД и стриктур: лапароскопическая фундопликация, эзофагэктомия, бужирование стриктур, технология «стретта».

Эндоскопические методы лечения пищевода Баррета показаны при неэффективности длительного приема ИПП с неоднократными биопсиями, подтверждающими дисплазию высокой степени. Применяются лазерная абляция, электроабляция, аргоновая плазменная абляция участков метаплазии, фотодинамическое облучение, эндоскопическая резекция участков метаплазии.

Ведение больных с ГЭРБ после хирургического лечения в отдаленном периоде: всем пациентам после хирургического лечения РЭ необходимо проводить ежегодно полный комплекс исследований, обязательно включающий полипозиционную рентгенографию, эндоскопию с биопсией и иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки для оценки степени метаплазии и дисплазии.

При выявлении инфицирования *Helicobacter pylori* показано проведение эрадикации. Наблюдение в отдаленном послеоперационном периоде за пациентами позволяет предотвратить развитие аденокарциномы пищевода.

ГЭРБ как компонента коморбидности

Избыточная масса тела и ожирение являются общим фактором риска для ГЭРБ и инсулиннезависимого сахарного диабета, метаболического синдрома, сердечно-

сосудистых заболеваний и синдрома ночного апноэ, поэтому при наличии этих заболеваний должны быть проведены дополнительные исследования, направленные на диагностику ГЭРБ.

Атипичные симптомы ГЭРБ могут проявляться болью в эпигастрии или болью в грудной клетке, которая может имитировать ИБС, а также кашлем и другими респираторными симптомами, которые могут имитировать астму или другие бронхолегочные заболевания, а также поражения зубной эмали и пародонта.

Следует учитывать, что применяемые для лечения коморбидных заболеваний лекарственные средства могут негативно влиять на ГЭРБ и её лечение, послужить причиной повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и усугубить симптомы рефлюкса или рефлюкс-индуцированного повреждения. К таким средствам относятся блокаторы кальциевых каналов, нитраты, холинолитики, НПВП, аспирин, некоторые антибиотики (тетрациклин), препараты калия, препараты железа, калия, хинидин, бисфосфонаты, зилувудин, антихолинергические средства, антагонисты альфа-адренорецепторов, барбитураты, β_2 -адренергические агонисты, бензодиазепины, допамин, эстрогены, наркотические анальгетики, прогестерон, простагландины, теофиллин, трициклические антидепрессанты, химиотерапевтические средства.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ШИФР по МКБ-10: Язва желудка – К 25

Язва двенадцатиперстной кишки – К 27

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, основным морфологическим проявлением которого является язва желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, развивающаяся на фоне хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

Методы диагностики язвенной болезни

- Клинический.
- Эндоскопический (при язве желудка обязательна прицельная биопсия (5–7 фрагментов) дна и краев язвы для исключения малигнизации).

Диагностика *Helicobacter pylori* (см. раздел Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*)

- Рентгенологический (для выявления осложнений - пенетрации, перфорации, стеноза, малигнизации).
- Определение кислотообразующей функции желудка (внутрижелудочная рН-метрия).

Медикаментозное лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

1. Основа лечения и профилактики рецидива язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* – эрадикация этой инфекции (см. раздел Схемы эрадикации *Helicobacter pylori*)
2. В целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата показана пролонгированная терапия: висмута трикалия дицитрат до 4 недель, а также ребамипид 100 мг 3 раза в сутки до 4 недель.

Медикаментозная терапия язвенной болезни, не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Отсутствие *Helicobacter pylori* должно быть подтверждено как минимум двумя методами

диагностики, проведенными в должных условиях – для большинства методов в условиях отсутствия приема ИПП в течение 2 недель перед проведением теста, антибиотиков и препаратов висмута – 4 недель.

Один из ингибиторов протонной помпы (омепразол 20-40 мг 2 раза в сутки, лансопразол 30 мг 1–2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 1–2 раза в сутки, эзомепразол 20–40 мг 1–2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 1–2 раза в сутки) или блокаторы H₂-рецепторов (фамотидин 20 мг два раза в сутки), висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки), ребамипид 100 мг 3 раза в сутки, сукральфат по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки, антациды в течение 2–3 недель.

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

1. Биохимические методы:

1.1. Быстрый уреазный тест (например, Хелпил-тест) – определение активности уреазы в биоптате слизистой оболочки желудка (известен также как CLO-тест [Campylobacter-like organism test]). Чувствительность теста зависит от количества биоптатов - от 61 до 74%. Положительный результат теста позволяет назначить лечение. Ложно-отрицательные результаты теста наблюдаются чаще, чем ложно-положительные, таким образом, отрицательный результат не следует использовать для исключения *H. pylori*. Не рекомендуется для оценки эффективности эрадикации.

1.2. ¹³C-уреазный дыхательный тест (чувствительность 96%, специфичность 93%). Является лучшим способом первичной диагностики *H. pylori* и оценки эффективности лечения.

1.3. Аммиачный дыхательный Хелик-тест (чувствительность 78%, специфичность 62%).

2. Морфологические методы:

2.1. Гистологический метод – выявление *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка.

2.2. Цитологический метод – выявление *Helicobacter pylori* в слое пристеночной слизи желудка.

3. Бактериологический метод с выделением чистой культуры и определением чувствительности к антибиотикам.

4. Иммунологические методы:

4.1. Выявление антигена *Helicobacter pylori* в кале (чувствительность 92,1%, специфичность 94,1%)

4.2. Валидированный серологический тест с IgG. Может использоваться для неинвазивного выявления *H. pylori* у ранее не леченных больных. Не может использоваться для оценки эффективности лечения..

5. Молекулярно-генетические методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР) (для изучения биоптатов слизистой оболочки желудка) для выявления молекулярно-генетических особенностей штаммов *Hp*, определяющих их чувствительность к антибиотикам.

Для первичной диагностики *Helicobacter pylori* может быть использован любой метод при условии обязательной предварительной отмены за 4 недели до проведения теста антибиотиков и препаратов висмута, за 2 недели до теста - ИПП, H₂-блокаторов. Это требование не распространяется на серологический тест.

Для повышения диагностической надежности необходимо использовать как минимум 2 метода..

Если у больного не предполагается проведение ЭГДС, предпочтение отдается неинвазивным тестам (¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *Hp* в кале).

Контроль эффективности эрадикации проводится не ранее чем через 4 недели после завершения курса эрадикационной терапии. Предпочтительны неинвазивные тесты (¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *Hp* в кале). Определение антител к *Hp* в крови не может использоваться для для оценки эффективности лечения.

Схемы эрадикации *Helicobacter pylori*

Выбор варианта лечения определяется чувствительностью штаммов *Helicobacter pylori* к кларитромицину, метронидазолу, левофлоксацину.

Стандартная тройная терапия с кларитромицином может быть назначена только в регионах, где резистентность *Helicobacter pylori* к макролидам менее 15%.

Тройная терапия с метронидазолом недостаточно эффективна из-за высокой распространенности резистентных (более 40%) к нему штаммов *Helicobacter pylori*.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки прием ИПП продолжается до заживления язвенного дефекта.

Данные о регионарной резистентности к кларитромицину в РФ весьма противоречивы, т.к. были использованы различные методики, но, тем не менее, чрезвычайно низкие показатели противоречат общим тенденциям.

Город	Годы	% резист. к кларитромици- ну	Исследователи
Москва	1996	0	Кудрявцева Л.В. ¹
Москва	1997	8	Кудрявцева Л.В. ²
Москва	2001	13,8	Кудрявцева Л.В. ²
Москва	2005	19,3	Кудрявцева Л.В. ²
Москва	2012	14,5	Лазебник Л.Б. ³
Санкт-Петербург	2001	13,3	Кудрявцева Л.В. ¹
Санкт-Петербург	2007	22 (д)	Мишкина Т.В. ⁴
Санкт-Петербург	2008	39,2 (д)	Паролова Н.И. ⁵
Санкт-Петербург	2009	40	Барышникова Н.В. ⁶
Санкт-Петербург	2010	39,0 (д)	Корниенко Е.А. ²⁷
Санкт-Петербург	2012	7,7	Саблин О.А. ²⁸
Санкт-Петербург	2012	36,7	Жебрун А.Б. ³³
Санкт-Петербург	2012	25	Захарова Н. В. ⁷
Новосибирск	2012	6	Осипенко М.Ф. ⁸
Уфа	2010	18,47 (д)	Нижевич А.А. ⁹
Абакан	2001	0	Кудрявцева Л.В. ¹
Казань	2007	15	Консолар М.З. ¹⁰
Казань	2012	12,9	Абдулхаков Р.А. ¹¹
Смоленск	2010	7,6	Дехнич Н.Н. ¹²

Первая линия антихеликобактерной терапии

Первый вариант. Один из ингибиторов протонной помпы (омепразол 20-40 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) или джозамицином (1000 мг 2 раза в сутки) или нифуроксазидом (400 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

Использование высоких доз ИПП два раза в день повышает эффективность тройной терапии (оптимизированная тройная терапия). Эзомепразол и рабепразол имеют преимущества в регионах с высокой распространенностью быстрых метаболитов. Предпочтительно использование ИПП, инструкция которых допускает использование двойных доз в схемах эрадикации.

Ряд мета-анализов РКИ показал эффективность определенных штаммов пробиотиков в повышении эффективности, переносимость терапии, и комплаенса больного: *Saccharomyces boulardii* в стандартной дозе в течение 14 дней, или *Lactobacillus reuteri* DSMZI7648, или *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и/или *Bifidobacterium* spp., и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 в течение одного месяца. Отмечен эффект пребиотиков, содержащих комбинацию ди-, олиго- и полисахаридов (фруктоолигосахариды, гуммиарабик, лактитол), в стандартных дозах..

Второй вариант (четырёхкомпонентная терапия). Препараты, используемые при первом варианте (один из ИПП в стандартной или двойной дозировке, амоксициллин в сочетании с кларитромицином или джозамицином) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

Висмут имеет синергетический эффект с антибиотиками, и преодолевает резистентность *H. pylori* к кларитромицину.

Третий вариант (при аллергии к препаратам пенициллинового ряда). Квадротерапия с висмутом: один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (1000 мг 2 раза в сутки) или нифуроксазид (400 мг 2 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

Четвертый вариант (рекомендуется только в ситуациях, при которых

полноценная терапия невозможна – поливалентная аллергия к антибиотикам, сопутствующая патология гепатобилиарной системы и категорический отказ пациента от приема антибиотиков).

А. Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки (или 240 мг 2 раза в сутки) за 30–40 минут до приема пищи и на ночь в течение 28 дней.

Б. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке в сочетании с 30% водным раствором прополиса (100 мл два раза в сутки натощак) в течение 14 дней.

Пятый вариант (при атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при внутрижелудочной рН-метрии). Амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) или джозамицином (1000 мг 2 раза в сутки) или нифуроксазидом (400 мг 2 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) продолжительностью 10–14 дней. Без ИПП!!!

Вторая линия антихеликобактерной терапии

Проводится при отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии.

Первый вариант (классическая квадротерапия). Один из ИПП в стандартной дозировке, тетрациклин (1000 мг 2 раза в сутки), метронидазол (750 мг 2 раза в сутки) или нифуроксазид (400 мг 2 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

Второй вариант. Один из ИПП в стандартной или двойной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) или нифуроксазид (400 мг 2 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

Висмут имеет синергетический эффект с антибиотиками, и преодолевает резистентность *H. pylori* к левофлоксацину.

Третий вариант. Один из ИПП в стандартной или двойной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с нифуроксазидом (100 мг или 200 мг 4 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) продолжительностью 14 дней.

Третья линия антихеликобактерной терапии

При отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам.

Особые указания

В целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата показана пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом до 8 недель, а также ребамипид 100мг 3 раза в сутки до 8 недель.

Предполагается, что эрадикационная терапия должна быть проведена всем родственникам первой линии лиц с диагностированным или пролеченным раком желудка.

Проведение эрадикации *Helicobacter pylori* беременным по предлагаемым схемам в настоящее время считается не показанным.

Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Отсутствие *Helicobacter pylori* должно быть подтверждено двумя методами диагностики.

Один из ингибиторов протонной помпы (омепразол 20-40 мг 2 раза в сутки, лансопразол 30 мг 1–2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 1–2 раза в сутки, эзомепразол 20–40 мг 1–2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 1–2 раза в сутки) или блокаторы H₂-рецепторов (фамотидин 20 мг два раза в сутки), висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки), ребамипид 100 мг 3 раза в сутки, сукральфат по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки, антациды в течение 2–3 недель.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

ШИФР по МКБ-10: хронический гастрит К 29.6

Хронический гастрит – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются наличием воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка, прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой с разнообразными клиническими признаками или бессимптомным течением.

Гастрит, ассоциированный с *H. pylori* является инфекционным заболеванием, независимо от наличия симптомов и осложнений. *H. pylori* является патогеном человека, который передается от человека к человеку, и вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка, или MALT-лимфоме. Эрадикация *H. pylori* излечивает гастрит и может предотвратить развитие долгосрочных осложнений, или рецидивов болезни.

Диагноз хронического гастрита требует морфологического подтверждения. Минимальным стандартом является взятие двух биопсий из антрального отдела (по большой и малой кривизне на 3 см проксимальнее привратника) и двух биопсий из середины тела желудка. Дополнительная биопсия из угла желудка рекомендуется для обнаружения предраковых изменений.

Наиболее распространенной в клинической практике является Сиднейская классификация гастритов 1990 года

Тип гастрита	Локализация поражения	Морфологические изменения	Этиологические факторы
Острый	Антральный отдел	Степень воспаления	Инфекционные (Hр)
Хронический «Особые» (специальные) формы: • реактивный; • лимфоцитарный; • эозинофильный; • гипертрофический; • гранулематозный; • другие.	Тело желудка Пангастрит (гастрит антрума и тела желудка)	Активность воспаления Атрофия желудочных желез Метаплазия Обсеменение слизистой Hр	Неинфекционные: • аутоиммунные; • алкогольный; • постгастрорезекционный; • обусловленный приемом НПВС; • обусловленный химическими агентами.

В соответствии с Сиднейской системой выделяются три типа гастрита (неатрофический, атрофический и особые формы), указываются локализация процесса (анtrum, тело и тотальное поражение), этиологический фактор (наиболее частой причиной является *H.pylori*) и морфологическая характеристика. Для проведения морфологического исследования рекомендован забор 5 биоптатов (1 из угла желудка, 2 из тела и 2 из антрума) для изучения основных патоморфологических изменений: хронического воспаления (инфильтрация клетками лимфоплазмочитарного ряда), активности (нейтрофильная инфильтрация), атрофии, кишечной метаплазии (полная, неполная), дисплазии. Наличие и выраженность каждого из признаков выражаются в баллах по 4-уровневой визуально-аналоговой шкале (0 — отсутствие признака, 1 балл — незначительное проявление признака, 2 балла — умеренное, 3 балла — выраженное).

В рамках Сиднейской классификации предложено выделять два фенотипа хеликобактерного гастрита — классический антральный и фундальный (мультифокальный). Основой такого разделения являются результаты исследований, в которых показано, что не выраженность воспаления, а именно топографическая локализация гастрита определяют клинические последствия инфицирования *H.pylori*. Так, установлено, что у 1 % больных антральным хроническим гастритом ежегодно возникают дуоденальные язвы, но у них не развивается рак желудка. Напротив, при фундальной и мультифокальной локализации практически не встречаются дуоденальные язвы, при этом примерно у 1 % пациентов ежегодно развивается рак желудка. Имеется гипотеза, что фенотип *H.pylori*-ассоциированного гастрита влияет на секрецию соляной кислоты: при низком уровне *H.pylori* может колонизировать любой отдел желудка, при сохранной или повышенной кислотности этот инфект может жить только в антральном отделе, для которого характерны более высокие значения рН.

Важнейшим вопросом при разработке классификации хронического гастрита является оценка риска развития рака желудка, в основе которого лежит форма и степень выраженности атрофических изменений. В 2002 г. Международная группа ведущих экспертов по изучению атрофии предложила выделять два основных типа атрофии: метапластический и неметапластический. Неметапластический тип характеризуется потерей желез, фиброзом или фибромускулярной пролиферацией собственной пластинки слизистой оболочки, метапластический - замещением желудочных желез железами другого типа - метапластическими (преимущественно кишечными). Обе формы атрофии оцениваются по трем степеням тяжести в соответствии с Сиднейской системой: при потере более 60 % желез диагностируют тяжелую атрофию, при потере 30–60 % желез – умеренную, при потере менее

30 % желез - легкую.

Описание морфологических изменений дополняются описанием эндоскопических категорий гастритов:

- эритематозный/экссудативный гастрит (поверхностный гастрит);
- плоские эрозии;
- приподнятые эрозии;
- геморрагический гастрит;
- гиперпластический гастрит;
- гастрит, сопровождающийся дуодено-гастральным рефлюксом (рефлюкс- гастрит).

В настоящее время в большинстве стран официально приняты Сиднейская классификация (1990 г.) и ее Хьюстонская модификация (1996 г.) .

Сиднейская классификация с Хьюстонской модификацией

Тип гастрита	Синонимы	Этиология
Неатрофический	Поверхностный Диффузный Интерстициальный Антральный Тип В	<i>H.pylori</i> Другие факторы
Атрофический Аутоиммунный Мультифокальный	Тип А Диффузный тела желудка Ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунный <i>H.pylori</i> Особенности питания Факторы среды
Особые формы: Химический Радиационный Лимфоцитарный Гранулематозный Эозинофильный	Реактивный рефлюкс- эзофагит Тип С При целиакии Изолированный гранулематоз Аллергический	Желчный рефлюкс Прием НПВП Лучевые поражения Идиопатический Глютеновый Болезнь Крона Саркоидоз Пищевая аллергия

В 2008 г. группа ведущих в области экспертов предложила новую систему оценки гастрита — систему OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), в которой предложена оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — степени воспаления и стадии атрофии хронического гастрита (табл.).

Под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии. Такая система дает достаточно полную характеристику гастрита, его динамику и позволяет косвенным образом оценить риск рака (высокий риск

некардиального рака желудка у больных с III и IV стадиями атрофии).

Интегральный показатель степени гастрита (воспаления) по системе OLGA

Анtrum	Тело	Тело	Тело	Тело
	0	I	II	III
0	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
I	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
II	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
III	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV

Интегральный показатель стадии гастрита (атрофии) по системе OLGA

Анtrum	Тело	Тело	Тело	Тело
	0	I	II	III
0	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
I	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
II	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
III	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

Поскольку даже изучение 5 биоптатов из разных отделов желудка часто не отражают в полной мере состояния слизистой оболочки, предложена серологическая диагностика патологических изменений - «гастропанель». Метод основан на определении в сыворотке крови уровня гастрин-17, пепсиногена I и II и антител IgG к *H.pylori*. Известно, что гастрин-17 вырабатывается G-клетками антрального отдела желудка, поэтому при атрофическом гастрите тела желудка при отсутствии атрофии в антруме содержание гастрин-17 возрастает (> 10 пмоль/л), так как включается механизм отрицательной обратной связи регуляции кислото-продукции через гастрин. При атрофии тела желудка снижается уровень сывороточного пепсиногена-I (< 25 мкг/л), который продуцируется главными клетками тела желудка. Пепсиноген-II вырабатывается во всех отделах желудка и в двенадцатиперстной кишке, и при атрофическом гастрите тела желудка снижается отношение пепсиноген-I/пепсиноген-II. Повышение уровня антител IgG к *H.pylori* до 38 EIU и более косвенным образом свидетельствует о наличии хеликобактерной инфекции. Таким образом, данный метод интегративно отражает состояние слизистой оболочки желудка и может использоваться для неинвазивной скрининговой диагностики атрофического гастрита для выявления больных с признаками атрофии для проведения эндоскопии с гастробиопсией для получения детальной гистологической характеристики.

Киотская классификация гастритов по этиологическому признаку (февраль 2014 г., г. Киото., Япония)

Аутоиммунный гастрит

Бактериальный гастрит (*Helicobacter heilmannii*, *Enterococcus*, *Mycobacteria*, вторичный сифилитический гастрит)

- Флегмона желудка
- Вирусный гастрит (энтеровирус, цитомегаловирус)
- Грибковый гастрит (муколомикоз, кандидоз, гистоплазмоз)
- Паразитарный гастрит (*Strongyloides stercorale*, *Cryptosporidium*)

Гастрит, вызванный внешними причинами

- Гастрит, вызванный лекарствами
- Алкогольный
- Радиационный
- Химический
- Вызванный билиарным рефлюксом
- Вызванный другими определенными внешними причинами

Гастрит, вызванный специальными причинами

- Лимфоцитарный
- Болезнь Менетрие
- Аллергический
- Эозинофильный

Гастрит, обусловленный другими классифицированными заболеваниями

- Саркоидозом
- Васкулитом
- Болезнью Крона

Методы диагностики хронического гастрита

- Эндоскопический с обязательной морфологической оценкой 5 биоптатов.
- Диагностика *Helicobacter pylori* (см. выше)
- Определение кислотообразующей функции желудка (внутрижелудочная рН-метрия)
- Рентгенологический.

Принципы лечения хронического гастрита

Терапия хронического гастрита осуществляется дифференцированно, в зависимости от клиники, этиопатогенетической и морфологической формы заболевания.

Хронический антральный гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (тип В)

Основной принцип лечения данного типа хронического гастрита – эрадикация *Helicobacter pylori* (см. раздел «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*»).

Хронический рефлюкс-гастрит гастрит (тип С, химический, реактивный)

Причиной гастрита С является заброс (рефлюкс) дуоденального содержимого в желудок. При дуоденогастральном рефлюксе повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка оказывают желчные кислоты и лизолецитин. Повреждающие свойства желчных кислот зависят от рН желудка: при $\text{pH} < 4$ наибольшее воздействие на слизистую оболочку желудка оказывают тауриновые конъюгаты, а при $\text{pH} > 4$ – неконъюгированные желчные кислоты.

При лечении рефлюкс-гастрита используют:

- Висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней);
- Сукральфат (500–1000 мг 4 раза в сутки) наиболее эффективно связывает конъюгированные желчные кислоты при $\text{pH} = 2$, при повышении рН этот эффект снижается, поэтому нецелесообразно его одновременное назначение с антисекреторными препаратами;
- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (10 мг/кг/сут) в течение 1–1,5 месяцев;
- Ребамипид 100 мг 3 раза в сутки – до 8 недель.
- Для нормализации моторной функции – прокинетики, регуляторы моторной функции, спазмолитики (итоприда гидрохлорид, тримебутин, мебеверин, альверина цитрат, гиосцина бутилбромид).

***HELICOBACTER PYLORI* И НПВП-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖКТ**

НПВП-гастропатия – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, пенетрации, перфорации).

Для определения тактики ведения больных с желудочно-кишечными кровотечениями применяется классификация Forrest и соавт. (1974 г.), которые описали эндоскопические признаки кровотечения из пептической язвы и систематизировали их.

Согласно данной классификации выделяют следующие типы кровотечений:

Тип F I – активное кровотечение:

I a – пульсирующей струей;

I b – потоком.

Тип F II – признаки недавнего кровотечения:

II a – видимый (не кровоточащий) сосуд;

II b – фиксированный тромб-сгусток;

II c – плоское черное пятно (черное дно язвы).

Тип F III – язва с чистым (белым) дном.

Инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована с повышением риска возникновения гастропатии у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Диагностика *Helicobacter pylori* обязательна перед плановым назначением НПВП и АСК. Эрадикация *Helicobacter pylori* снижает риск возникновения НПВП-гастропатии.

НПВП-энтеропатия сложна для диагностики клиническими и визуальными методами, может быть заподозрена по развитию «необъяснимой» анемии у принимающих НПВП-препараты больных и подтверждается копрологическим лабораторным и капсульным эндоскопическим исследованиями. Связь с хеликобактериозом не изучалась.

Методы диагностики НПВП-гастропатии

- Клинический (изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания, выявление факта и длительности приема НПВП, АСК, оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии).

Нередко НПВП-ассоциированные повреждения слизистой желудка и тонкой кишки протекают бессимптомно.

- Общий анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов,

гематокрит), биохимический анализ крови (показатели обмена железа), анализ кала на скрытую кровь.

- Эндоскопический.
- Диагностика *Helicobacter pylori* (см. выше).

Факторы риска НПВП-гастропатии

Со стороны пациента:

- Возраст >60 лет.
- Язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Обусловленные особенностями применения НПВП:

- Применение ЦОГ- неселективных НПВП.
- Высокие дозы НПВП (или сочетанное применение 2-х и более НПВП).
- Сочетанное применение антиагрегантов, антикоагулянтов и/или кортикостероидов.

Вероятные факторы риска:

- Длительность применения НПВП.
- Женский пол.
- ИБС.
- Инфекция *Helicobacter pylori*.
- Табакокурение.
- Злоупотребление алкоголем.
- Анамнестически - НПВП гастропатия.

Медикаментозное лечение НПВП-гастропатии

Для медикаментозного лечения повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приемом НПВП, целесообразно отменить прием НПВП и использовать ИПП в стандартных дозировках или H₂-блокатор (фамотидин).

Может быть рекомендована комбинация ИПП и висмута трикалия дицитрата продолжительностью 4 недели.

При повреждениях слизистой желудка и/или тонкой кишки рекомендован

ребамипид 100 мг 3 раза в сутки до 8 недель.

Возможно назначение мизопростола в дозе 200 мкг 4 раза в сутки во время еды и на ночь в течение 14–28 дней (противопоказан при беременности).

При невозможности отмены НПВП или АСК целесообразно назначение сопутствующей терапии ИПП на весь период приема этих препаратов.

Если больному с НПВП-гастропатией показано продолжение приема НПВП, целесообразно назначение селективных ингибиторов ЦОГ₂. Однако такое лечение не исключает развития осложнений НПВП-гастропатии и не отменяет необходимости приема антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям.

Обязательной является диагностика *Helicobacter pylori*, при выявлении которого должна быть проведена эрадикационная терапия с использованием схем, представленных в разделе «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*».

Эрадикация *Helicobacter pylori* целесообразна перед началом лечения НПВП. Она обязательна у пациентов с язвенным анамнезом. Однако только одна эрадикация *Helicobacter pylori* не уменьшает риск развития гастродуоденальных язв у пациентов, длительно принимающих НПВП. Продолжение приема ИПП у таких пациентов также необходимо, как и сама эрадикация *Helicobacter pylori*. У пациентов с язвенным анамнезом, принимающих АСК, необходимо проводить диагностику *Helicobacter pylori*.

HELICOBACTER PYLORI И MALT-ЛИМФОМА

MALT-лимфома – экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, которая поражает лимфоидную ткань слизистых оболочек. Она относится к группе В-клеточных новообразований низкой степени злокачественности. Встречается в любом возрасте, может локализоваться в органах ЖКТ, щитовидной, слезных, слюнных и молочных железах, а также в бронхах. При эндоскопии определяется картина гастрита или язвенный дефект слизистой оболочки с нетипичными для обычной язвы солидными структурами.

Эрадикация *Helicobacter pylori* является первой линии терапии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности.

HELICOBACTER PYLORI И КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ

Имеются доказательства, что после эрадикации *Helicobacter pylori* функция тела желудка улучшается, что связано с регрессией атрофического гастрита.. Нет данных о том, что эрадикация *Hp* может привести к редукции кишечной метаплазии. Больные хроническим гастритом с кишечной метаплазией после успешной эрадикации нуждаются в динамическом эндоскопическом наблюдении.

HELICOBACTER PYLORI И ВНЕЖЕЛУДОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Имеются доказательства о связи *Helicobacter pylori* с этиопатогенезом железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицитом витамина В₁₂. При этих заболеваниях необходимо выявлять и проводить эрадикацию *Helicobacter pylori*.

Список использованной литературы.

1. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России с 1996 по 2001 год // Педиатрия. 2002. Т. 2. С.63-64.
2. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н., Зеленикин С.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 10-14.
3. Мишкина Т.В. Диагностическая значимость метода полимеразной цепной реакции при генотипировании *Helicobacter pylori* у детей с хронической гастродуоденальной патологией // Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2007.
4. Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей // Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2007.
5. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н., Устинов С.Н., Куликов И.В., Максимов В.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 15-17.
6. Нижевич А.А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение НР-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей // Автореферат дисс. д.м.н., 14.01.08 - педиатрия, 14.01.28 - гастроэнтерология. БГМУ, Москва,
7. Консолар М. Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта. // Автореф. дис.... канд. биол. наук. Казань, 2007.
8. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г., Сайфутдинов И.М., Чернов В.М., Чернова О.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 24-29.
9. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H.pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 21. № 2. С. 37-42
10. Arnold M, Moore SP, Hassler S, et al. The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. Gut 2014;63:64–71.
11. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system

- by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150–8.
12. Chan FKL, Ching JYL, Suen BY, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144:528–35.
 13. Chan FKL, Wong VWS, 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 double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621–6.
 14. Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166–75.
 15. Correa P. Serum pepsinogens in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci* 2010;55:2123–5.
 16. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter* 2016;21: 29–34.
 17. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2376–81.
 18. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.
 19. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol* 2013;65:763–72.
 20. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa. *Endoscopy* 2012;44:74–94.
 21. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15–24.
 22. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012;143:55–61.e1; quiz e13–14.
 23. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, et al. Sequential therapy or standard triple therapy for *helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. *Am J Ther* 2016;23: e880–93.
 24. Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, et al. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the

- risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:831–9.
25. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
 26. Fukuchi T, Ashida K, Yamashita H, et al. Influence of cure of Helicobacter pylori infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux: study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterol* 2005;40:350–60.
 27. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
 28. Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter pylori ‘test-and-treat’ strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e32.
 29. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
 30. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:23–34.
 31. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple Helicobacter pylori therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015;47: 108–13.
 32. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309–16.
 33. González-Pérez A, Sáez ME, Johansson S, et al. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. *PLoS One* 2014;9:e101768.
 34. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177–86.
 35. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148:719–31.
 36. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for Helicobacter pylori eradication. *Intern Med* 2015;54:703–10.
 37. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. Concomitant and hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1361–6.
 38. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105–112.e15.
 39. Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for

- gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0142080.
40. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut* 2015;64:1650–68.
 41. IARC/WHO. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organisation, 2014. “<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/>” www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/ (accessed online Aug 2016).
 42. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch* 2014;464:403–7.
 43. Kim JS, Park SM, Kim BW. Sequential or concomitant therapy for eradication of Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1338–45.
 44. Kishikawa H, Kimura K, Takarabe S, et al. Helicobacter pylori antibody titer and gastric cancer screening. *Dis Markers* 2015;2015:156719.
 45. Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:906–12.e2.
 46. Lee ST, Lee DH, Lim JH, et al. Efficacy of 7-day and 14-day bismuth-containing quadruple therapy and 7-day and 14-day moxifloxacin-based triple therapy as second-line eradication for Helicobacter pylori infection. *Gut Liver* 2015;9:478–85.
 47. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113–1124.e5.
 48. Leja M, Kupcinskis L, Funka K, et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci* 2011;56:145–50.
 49. Li Y, Huang X, Yao L, et al. Advantages of moxifloxacin and levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent Helicobacter pylori infection: a meta analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:413–22.
 50. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:802–7. e1.
 51. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J Dig Dis* 2013;14:211–21.
 52. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis:

- susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2447–55.
53. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134–40.
 54. Lv Z, Wang B, Zhou X, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:707–16.
 55. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
 56. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
 57. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J* 2015;3:429–31.
 58. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011;29:459–64.
 59. McNicholl AG, Forné M, Barrio J, et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:941–8.
 60. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244–9.
 61. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34–42.
 62. Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, et al. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Gut* 2015;64:1209–19.
 63. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease - The Vevey NERD Consensus Group // *Digestion*. - 2009. - Vol. 80. -P. 74-88.
 64. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:581–9.
 65. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121–128.e1.
 66. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric

- MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012;61:507–13.
67. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:468–71.
 68. Niv Y, Niv G, Koren R. 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Dig Dis Sci* 2004;49:1840–4.
 69. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, et al. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess* 2009;5:Doc14.
 70. P Malfertheiner, F Megraud, C A O’Morain et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report *Gut* 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
 71. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
 72. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886–96.
 73. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:45–53.
 74. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, et al. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013;18:129–34.
 75. Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1257–60.
 76. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013;23(Pt B):492–501.
 77. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139: 1894–901.
 78. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684–9.
 79. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori*

- gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
80. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2014;20:6400–11.
 81. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168–74.
 82. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1237–45.
 83. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. [Aliment Pharmacol Ther](#) 2010;32:1069–79.
 84. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
 85. Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeansaksiri W, et al. Improved detection of *Helicobacter pylori* infection and premalignant gastric mucosa using “site specific biopsy”: a randomized control clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:8487–90.
 86. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–18.
 87. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015;20:79–88.
 88. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83: 253–60.
 89. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25–32.
 90. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010;49:1103–9.
 91. Wong AYS, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
 92. Wu JY, Hsu PI, Wu DC, et al. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter* 2014;19:207–13.
 93. Yang I, Woltemate S, Piazzuelo MB, et al. Different gastric microbiota compositions in two

- human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep* 2016;6:18594.
94. Yoon H, Lee DH, Kim N, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1801–9.
95. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665–76.
96. Zhang M-M, Qian W, Qin Y-Y, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:4345–57.
97. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445–53.
98. Zhu R, Chen K, Zheng Y-Y, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20: 18013–21.
99. Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Standard triple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication: an update. *Eur J Intern Med* 2013;24:16–19.