

« 05 » մարտ 2018 թ No 564 - Ա

ՊԻԼՈՐՈՒՍԻ ՀԵԼԻԿՈՐԲԱԿՏԵՐ /HELICOBACTER PYLORI/ ՎԱՐԱԿԻ
ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Պիլորուսի հելիկոբակտեր /Helicobacter pylori/ վարակի վարման ուղեցույցը»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լ.Բաբախանյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:

4. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ.ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

Հավելված
Հաստատված է
ՀՀ առողջապահության նախարարի
2018թ. մարտի 05 - ի թիվ 564 – Ա հրամանով

ՊԻԼՈՐՈՒՍԻ ՀԵԼԻԿՈՐԱԿՏԵՐ /HELICOBACTER PYLORI/ ՎԱՐԱԿԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփ տեսություն

Ուղեցույցը տրամադրում է *Helicobacter Pylori* վարակի արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված ախտորոշիչ, բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել *Helicobacter Pylori* վարակով մեծահասակ պացիենտների բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Gut ամսագրում 2016թ. հրապարակված «*Helicobacter Pylori* վարակի վարումը. Մասատրիխտ V/Ֆլորենցիայի կոնսենսուսային զեկույց»-ի (Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report) նյութերը: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների արդյունավետությունը որոշելիս հիմք են ընդունվել Մասատրիխտ IV կոնսենսուսային զեկույցի համար մշակված համակարգը կամ PICO հարցերի արդյունքում շնորհված աստիճանները:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է թերապևտների, գաստրոէնտերոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, վարակաբանների, մանրէաբանների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ Ուղեցույցում լուսաբանվել են *H. Pylori* վարակի սահմանումները, համաճարակաբանության, այլ վիճակների հետ նույնականացումների, ախտորոշման, բուժական միջամտությունների և հանրային առողջապահության հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տրաբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

Եզրակացություն

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության *H. Pylori* ինֆեկցիայի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ բարձր տարածվածությամբ և հնարավոր բարձր մահացության ռիսկով պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Հիմնական բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցներ, ինֆեկցիա, վարակ, H. Pylori, հելիկոբակտեր, գաստրիտ, էռադիկացիա, ստամոքսի միկրոբիոտա, հանրային առողջապահություն, ախտորոշում, բուժում, ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելում, ստամոքսի ապրոֆիա, աղիքային մետապլազիա:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողի և աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները չեն ֆինանսավորվել որևէ կառույցի կամ անհատի կողմից:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես առաջնային բուժօգնության օղակ դիմած անձանց, այնպես էլ ոչ ԻԹԲ-ում հոսպիտալացված հիվանդների համար:

Բովանդակություն

1. Նախաբան
2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
3. Սահմանում
4. Համաճարակաբանություն
5. Ցուցումներ/նույնականացումներ
6. Ախտորոշում
7. Բուժում
8. Կանխարգելում/ Հանրային առողջապահություն
9. H. Pylori և ստամոքսի միկրոբիոտա
10. Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ
11. Գրականության ցանկ
12. Աղյուսակ. Ապացույցների որակի դասակարգում

Հապավումներ

H. Pylori – Helicobacter Pylori

PICO - պոպուլյացիա՝ population, միջամտություն՝ intervention, համեմատվող՝ comparator, ելք՝ outcome

MALT - լորձաթաղանթի հետ նույնականացված լիմֆոիդ հյուսվածք

12-մ.ա. – տասներկուամսեայն աղի

ՀՄԴ – Հիվանդությունների միջազգային դասակարգում

ՈՍՀԲՊ – ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ պատրաստուկներ

ԱՍԹ – ացետիլսալիցիլաթթու

ՊՊԻ – պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներ

ԳԷՌՀ – գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքս հիվանդություն

CagA – ցիտոկինի հետ նույնականացված գենի արգասիք

ԵԱԱ – երկաթ անբավարարության անեմիա

ԻԹՊ – իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա

ԿՀԹ – կղանքային հակագենային թեստ

ՇՈւԹ – շնչառական ուրեազային թեստ

ԱՈւԹ – արագ ուրեազային թեստ

ԷԳԴՍ – էզոֆագոգաստրոդուոդենոսկոպիա

ELISA – ֆերմենտների հետ կապված իմունոսորբենտային հետազոտություն

ԻՀՔ – իմունահյուսվածաքիմիական

ՀՄՁԹ – հակամանրէային զգայունության թեստ

ՊՇՌ – պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա

ՊԳ – պեպսինոգեն

ԲՔԹ – բիսմութային քառակի թերապիա

ՍՊՔ – ստամոքսի պրոքսիմալ քաղցկեղ

ՈԿՍՔ – ոչ կարդիալ ստամոքսի քաղցկեղ

ՊԲԿՓ – պատահական բաշխմամբ կլինիկական փորձարկում

ԸՍԲԼ – ընդարձակ սպեկտրով բետա լակտամազներ

Նախաբան

H. Pylori-ն մարդկային պաթոգեն է, որը փոխանցվում է մարդուց մարդուն և առաջացնում է քրոնիկական ակտիվ գաստրիտ բոլոր վարակված մարդկանց մոտ: Սա կարող է հանգեցնել պեպտիկ խոցի, ատրոֆիկ գաստրիտի, ստամոքսի ադենոկարցինոմայի և MALT (լորձաթաղանթի հետ նույնականացված լիմֆոիդ հյուսվածքի) լիմֆոմայի առաջացման: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը սահմանել է H. Pylori –ն որպես առաջին կարգի քաղցկեղածին [1]: Ամբողջ աշխարհի բնակչության մոտ կեսը վարակված է այս մանրէով, ընդ որում, Արևմտյան Եվրոպայի և Հյուսիսային Ամերիկայի երկրներում վարակի տարածվածության ցուցանիշը մոտ 30% է, իսկ Հարավային, Արևելյան Եվրոպայի, Ասիայի երկրներում՝ 50%-ից ավելի [2]: Վարակի հաջողակ բուժման հիմնական խոչընդոտներից է համարվում մանրէի տարեցտարի ավելացող կայունությունը՝ հակամանրէային դեղորայքի նկատմամբ:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Գրականության աղբյուրներն ընտրվել են հիմնական բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցների ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուրներ է հանդիսացել Gut ամսագրում Եվրոպական Հելիկոբակտերի և միկրոբիոտայի ուսումնասիրման խմբի և կոնսենսուսային պանելի (European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel) կողմից 2016թ. հրապարակված «Helicobacter Pylori վարակի

վարումը. Մասստրիխտ V/Ֆլորենցիայի կոնսենսուսային զեկույցը» (Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report):

Ապացուցողական մակարդակը և երաշխավորության արդյունավետությունը վերջնականապես որոշվել են միայն աշխատանքային խմբի անհատական հանդիպումներից հետո: Կախված հետազոտությունների տիպից՝ ապացուցողական մակարդակը և խորհուրդների մակարդակը հիմնվել են կամ նախկին կոնսենսուսային զեկույցներում ընդունված համակարգի վրա [3] (տես՝ Աղյուսակ 1), կամ էլ, եթե խորհուրդները եղել են աստիճանը գնահատելու ենթակա, ապա հիմնվելով այսպես կոչված PICO հարցերի վրա (PICO: պոպուլյացիա՝ population, միջամտություն՝ intervention, համեմատվող՝ comparator, ելք՝ outcome), դրանց շնորհիվ է համապատասխան աստիճան [6]:

Տեղայնացման/ադատպացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Սահմանում

H. Pylori-ն մարդկային պաթոգեն է՝ գրամ-բացասական մանրէ, որը փոխանցվում է մարդուց մարդուն: Այն գաղութացնում է ստամոքսի անտրալ շրջանի լորձաթաղանթի բջիջները և առաջացնում է քրոնիկական ակտիվ գաստրիտ բոլոր վարակված մարդկանց մոտ: Սա կարող է հանգեցնել պեպտիկ խոցի, ատրոֆիկ գաստրիտի, ստամոքսի ադենոքաղցկեղի և MALT (լորձաթաղանթի հետ նույնականացված լիմֆոիդ հյուսվածքի) լիմֆոմայի առաջացման: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը 1994թ. սահմանել է H. Pylori –ն որպես առաջին կարգի քաղցկեղածին:

Համաճարակաբանություն

Ամբողջ աշխարհի բնակչության մոտ կեսը վարակված է այս մանրէով, ընդ որում, Արևմտյան Եվրոպայի և Հյուսիսային Ամերիկայի երկրներում վարակի տարածվածության ցուցանիշը մոտ 30% է, իսկ Հարավային, Արևելյան Եվրոպայի, Ասիայի երկրներում՝ 50%-ից ավելի [2]: Ցավոք, Հայաստանի Հանրապետության վերաբերյալ վարակի տարածվածության մասին որևէ համաճարակաբանական տվյալներ չկան: Վարակի հաջողակ բուժման հիմնական խոչընդոտներից է համարվում մանրէի տարեցտարի ավելացող կայունությունը՝ հակամանրէային դեղորայքի նկատմամբ: Հայաստանի Հանրապետությունում տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ *H. Pylori* –ի կայունության տարածվածության մասին համաճարակաբանական տվյալներ չեն հրապարակվել:

Ցուցումներ / համակցումներ

Խորհուրդ 1

***H. Pylori* գաստրիտը, անկախ ախտանշաններից և բարդություններից, հանդիսանում է վարակիչ հիվանդություն:**

Ապացուցողական աստիճան՝ 1B. Խորհրդի մակարդակը՝ A (ուժեղ)

H. Pylori-ն մարդկային ախտածին է, որը փոխանցվում է մարդուց մարդուն և առաջացնում է քրոնիկական ակտիվ գաստրիտ բոլոր վարակված մարդկանց մոտ: Սա կարող է հանգեցնել պեպտիկ խոցի, ատրոֆիկ գաստրիտի, ստամոքսի ադենոկարցինոմայի և MALT (լորձաթաղանթի հետ նույնականացված լիմֆոիդ հյուսվածքի) լիմֆոմայի առաջացման: *H. Pylori* –ի էռադիկացիան բուժում է գաստրիտը և կարող է կանխարգելել հիվանդության վերսկսումը կամ երկարատև ընթացքի բարդությունները: Հետևաբար՝ *H. Pylori*-ն համարվում է ինֆեկցիոն հիվանդություն, անկախ հիվանդների ախտանշաններից կամ հիվանդության աստիճանից [4]:

Խորհուրդ 2

Ստուգել և բուժել ռազմավարությունն ընդունելի է չհետազոտված դիսպեպսիայի համար: Այս մոտեցումը կախված է տվյալ տարածաշրջանում H. Pylori տարածվածությունից և արժեք-արդյունք հարաբերության նկատառումներից: Այս մոտեցումն ընդունելի չէ մեծահասակ կամ սպառնալի ախտանշաններով հիվանդների համար:

Ապացուցողական աստիճան՝ բարձր. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Չհետազոտված դիսպեպսիայով երիտասարդ պացիենտներին ոչ ինվազիվ թեստերով ստուգել և բուժել ռազմավարությունն առավել նախընտրելի է, քան պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորների կիրառումը կամ գաստրոսկոպիան՝ ելնելով բուժման արժեքից և հիվանդի համար անհարմարությունից [7,8]: Ուղեցույցների «ստուգել և բուժել» ռազմավարությունը «էնդոսկոպիա անել և բուժել»-ուց նախընտրելը հիմնված է 5 պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների (ՊԲՎՓ) արդյունքների վրա [9-12]: Ըստ դրանց, էնդոսկոպիա կատարել և բուժել ռազմավարությունն ունի փոքր, բայց հավաստի առավելություն՝ հիվանդի բավարարվածության և ախտանշանների բարելավման տեսանկյունից: Այս հինգ հետազոտություններն ընդգրկվել են մեկ մեթավերլուծությունում [8] և չորսը՝ Կոխրեյնյան զեկույցում [13]:

Որոշ ուղեցույցներ, ելնելով տնտեսական շահավետությունից, H. Pylori 20%-ից պակաս տարածվածությամբ պոպուլյացիաներում առաջարկում են բուժումը սկսել պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներով, սակայն այդ մոտեցումը ընդունելի է ոչ բոլոր երկրների համար: H. Pylori –ի սքրինինգն ընդունելի չի վերջինիս 10% տարածվածության պոպուլյացիաներում, քանի որ այն կարող է հանգեցնել կեղծ դրական արդյունքի և ոչ նպատակահարմար բուժման [14]: Այս իրավիճակն ավելի հավանական է ցածր զգայունությամբ և առանձնահատկությամբ շճաբանական թեստերի, քան շնչառական ուրեազային թեստի դեպքում (ՇՈւԹ):

Գոյություն ունի սերտ համապատասխանություն H. Pylori –ի տարածվածության և դրանով պայմանավորված հիվանդությունների՝ ներառյալ պեպտիկ խոցի ու ստամոքսի քաղցկեղի, հիվանդացության ցուցանիշների միջև: Դա նշանակում է, որ H. Pylori –ի ցածր տարածվածությամբ պոպուլյացիաներում վերջինիս դրական թեստի, ինչպես նաև դրանով պայմանավորված հիվանդությունների առկայության հավանականությունը ցածր է: H. Pylori –ի ցածր տարածվածության դեպքում բարձրանում է կեղծ դրական շճաբանական թեստի հավանականությունը: Այդպիսի պոպուլյացիաներում ոչ H. Pylori –ով պայմանավորված հիվանդությունների հանդիպման հավանականությունը գերազանցում է հակառակին: Ցածր H. Pylori –ի տարածվածության շրջաններում էնդոսկոպիան կարող է ընդունելի լինել՝ կերակրափողային պաթոլոգիան հայտնաբերելու համար:

Եթե առկա են սպառնացող ախտանշաններ՝ քաշի կորուստ, դիսֆագիա, ստամոքս աղիքային արյունահոսություն, որովայնային գոյացություն կամ երկաթ անբավարարության սակավարյունություն, էնդոսկոպիան անհրաժեշտ է [15]: Երբ ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկը բարձր է, ստուգիր և բուժիր ռազմավարությունը խորհուրդ չի տրվում կիրառել հատկապես մեծահասակ հիվանդներին բուժելիս, ում մոտ ոչ ինվազիվ թեստերի ճշտությունը ցածր է և ԷԳԴՍ-ն նախընտրելի է [16]: Տարիքային շեմը տարբեր է ըստ տարածաշրջանների՝ պայմանավորված ստամոքսի քաղցկեղով անձանց տարիքով:

Խորհուրդ 3

Էնդոսկոպիայով հիմնավորված ռազմավարությունը պետք է դիտարկվի դիսպեպտիկ ախտանշաններով պացիենտների մոտ՝ հատկապես H. Pylori-ի ցածր տարածվածությամբ պոպուլյացիաներում:

Ապացուցողական աստիճան՝ շար ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Էնդոսկոպիան պետք է ներառի ստամոքսաղիքային ուղու ողջ վերին հատվածի տեսանելիությունը, այն է՝ կերակրափողը, ստամոքսի մուտքը,

հետծավման ժամանակ հատակը, մարմինը, խորշը, կոճղեզը, վայրէջ 12-մ.ա.՝ ցանկացած պաթոլոգիա հայտնաբերելու և բիոպսիա կատարելու նպատակով: Բիոպսիաները պետք է վերցնել՝ ըստ ստանդարտացված գործելակարգերի: Եթե կատարվում է էնդոսկոպիա, ապա այն պետք է լինի որակապես երաշխավորված, և *H. Pylori* –ի ցածր տարածվածությամբ երկրներում այն ժխտում է կերակրափողային նշանակալի պաթոլոգիաները:

Խորհուրդ 4

***H. Pylori* գաստրիտը կարող է բարձրացնել կամ ցածրացնել թթվի արտազատումը: Բուժումը լրիվ կամ մասնակի կարող է վերականգնել այդ ազդեցությունը:**

Ապացուցողական աստիճանը՝ բարձր. Խորհրդի մակարդակը՝ բարձր

Ոչ ատրոֆիկ անտրալ գաստրիտով պացիենտների մոտ ստամոքսափայտի արտազատումը բարձրացած է՝ պայմանավորված խորշում ցածր սոմատոստատինով և գաստրինի բարձր մակարդակով, առողջ մարդկանց հետ համեմատած: Այս խմբին կլինիկորեն առավել բնորոշ է 12-մ.ա. խոցը և ոչ խոցային դիսպեպսիան [17]: Ատրոֆիկ գաստրիտով պացիենտների մոտ /երբ ներառված են խորշը և մարմինը/՝ ընդհակառակը, թթվայնությունն իջած է: Այս ֆենոտիպը նույնականացված է ստամոքսի պրոքսիմալ խոցի, խորացած նախաքաղցկեղային ախտահարումների և ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկի հետ [18,19]: Գաստրիտի այս երկու ձևերի դեպքում էլ *H. Pylori* –ի բուժումը հանգեցնում է լավացման և բարձր կամ ցածր թթվայնության մասնակի կարգավորման: Այդպիսի կարգավորում չի դիտվում արտահայտված ատրոֆիայի դեպքում [20-23]: Բուժումից հետո բարձրացած թթվայնությունը համարվում է ԳԷՌՀ վատացնող գործոն այն պացիենտների մոտ, ովքեր ի սկզբանե ունեն թուլացած մուտքային սեղման [23-28]: Սակայն, մեծամասամբ, *H. Pylori* –ի բուժումից հետո առաջացած թթվայնության փոփոխությունները չունեն ապացուցված կլինիկական նշանակություն և չպետք է դիտարկվեն որպես *H. Pylori* –ն բուժելու կամ չբուժելու փաստարկ:

Խորհուրդ 5

H. Pylori գաստրիտը ինքնուրույն միավոր է և որոշ պացիենտների մոտ առաջացնում է դիսպեպտիկ ախտանիշներ: H. Pylori էռադիկացիան հանգեցնում է դիսպեպսիայի երկարատև լավացման մոտ 10% պացիենտների մոտ՝ համեմատած պլացեբոյի կամ թթվամարիչ թերապիայի հետ:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

ԱՀԿ-ում ներկայումս մշակվող ՀՄԴ-11-բետան և H. Pylori գաստրիտի Կիոտոյի համընդհանուր կոնսենսուսը [4] առաջարկում են գաստրիտները դասակարգել ըստ պատճառական գործոնների, որոնք են՝ 1) H. Pylori ինդուկցված, 2) դեդորայքով ինդուկցված և 3) աուտոիմուն: H. Pylori գաստրիտը դիսպեպսիայի ինքնուրույն պատճառ է և, հետևապես, օրգանական հիվանդություն է [29,30]: Դա հակասում է Հռոմի III կոնսենսուսին, որը համարում է H. Pylori ասոցիացված դիսպեպսիան ֆունկցիոնալ դիսպեպսիա [31]:

H. Pylori դրական շատ անձիք չունեն ախտանշաններ, բայց որոշների մոտ վերջինս կարող է հանդիսանալ ախտանշանների պատճառ: Սուր բժշկահարույց կամ ինքնավարակման դեպքերում H. Pylori-ն կարող է գործարկել սուր դիսպեպտիկ ախտանշաններ [32,33]: Սակայն, չնայած որ կայուն գաղութացումը միշտ հանգեցնում է քրոնիկական գաստրիտի, պացիենտների մեծ մասի մոտ այդ դեպքում ախտանշաններն անցողիկ են:

Համաճարակաբանական աշխատանքներով ցույց է տրվել, որ գոյություն ունի փոխկապակցվածություն H. Pylori ինֆեկցիայի և դիսպեպտիկ ախտանշանների միջև [34-37], սակայն որոշ այլ գործոններ ավելի կարևոր են: H. Pylori –ի դերի մասին առավել համոզիչ ապացույցներ են ստացվել չհետազոտված կամ ֆունկցիոնալ դիսպեպսիա ունեցող վարակված պացիենտների էռադիկացիայի հետազոտություններում [13,38-40]: Այդ հետազոտությունների տվյալներով, էռադիկացիան տալիս է փոքր, բայց վիճակագրորեն հավաստի առավելություն ախտանիշների վերահսկման առումով՝ համեմատած էռադիկացիա չկատարելու

հետ (բուժման համար անհրաժեշտ թիվը՝ NNT=14): Այս օրհանգստային ձեռքբերման համար անհրաժեշտ է առնվազն 6 ամիս ժամկետ, որպեսզի այն լինի հավաստիորեն բարձր առանց էոզոֆագիալի խմբի, և դա վերագրվում է այն ժամանակին, որը պետք է գաստրիտը լավանալու համար [38-40]:

Խորհուրդ 6

Ֆունկցիոնալ դիսպեպսիայի վստահելի օրհանգստային ձեռքբերումն առաջ պետք է բացառել H. Pylori գաստրիտը:

Ապացուցողական ասպիրին՝ բարձր. Խորհրդի մակարդակը՝ բարձր

Դիսպեպսիկ օրհանգստայինները շատ հաճախ են հանդիպում և կարող են վերին ստամոքսաղիքային ուղու տարբեր օրհանգստայինների դրսևորում լինել: Երբ դիսպեպսիկ պացիենտին չեն կատարել օրհանգստային հետազոտություններ, այդ վիճակը կոչվում է չհետազոտված դիսպեպսիա: Եթե կատարվել է էնդոսկոպիա, ապա հնարավոր են տարբեր օրհանգստայիններ՝ ներառյալ ԳԷՌՀ և պեպտիկ խոց: Եթե էնդոսկոպիկ հետազոտությամբ չեն հայտնաբերվում լորձաթաղանթի վնասումներ, ապա օրհանգստային է ֆունկցիոնալ դիսպեպսիա:

H. Pylori գաստրիտը ինֆեկցիոն հիվանդություն է, որը բոլոր վարակվածների մոտ հանգեցնում է տարբեր ծանրության քրոնիկական ակտիվ գաստրիտի առաջացման [41]: H. Pylori ինֆեկցիայի բուժումն առողջացնում է ստամոքսի բորբոքված լորձաթաղանթը [5, 42-44]: Հետևաբար, իրական ֆունկցիոնալ դիսպեպսիա կարելի է օրհանգստային միայն H. Pylori բացակայության դեպքում: Դա կարող է լինել կամ H. Pylori գաստրիտի առաջնային բացառման, կամ էլ հաջողակ էոզոֆագիալի հաստատման միջոցով:

Խորհուրդ 7

Ասպիրինի և ՈՍՀԲՊ օգտագործումը H. Pylori վարակված պացիենտների մոտ բարձրացնում է խոցային հիվանդության առաջացման ռիսկը: Հակակոագուլյանտները /ասպիրին, կումարիններ, նոր պերորալ

հակակոագուլյանտներ/ բարձրացնում են արյունահոսության ռիսկը՝ պեպտիկ խոցով հիվանդների մոտ:

Ապացուցողական ասփիճանը՝ բարձր . Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

H. Pylori-ն, ՈՍՀԲՊ և ասպիրինը հանդիսանում են պեպտիկ խոցի և դրա բարդությունների անկախ ռիսկի գործոններ [45,46]: Մեկ մեթավերլուծությունը ցույց է տվել, որ H. Pylori վարակված անձանց մոտ ՈՍՀԲՊ օգտագործումը բարձրացնում է պեպտիկ խոցի առաջացման ռիսկը [45]: Վերջերս կատարված մեկ համաճարակաբանական հետազոտություն ցույց է տվել, որ H. Pylori ինֆեկցիան և ՈՍՀԲՊ օգտագործումը խոցային արյունահոսության համար ունեն ադիտիվ ազդեցություն [46]: 5 ռանդոմիզացված կլինիկական աշխատանքների և ավելի նոր կատարված հետազոտությունների [48] մեթավերլուծությունը [47] ցույց է տվել, որ H. Pylori էռադիկացիան նույնականացված է պեպտիկ խոցի նվազած հիվանդացության հետ՝ ՈՍՀԲՊ նոր օգտագործողների, բայց ոչ երկարատև օգտագործողների մոտ: Չկան հասանելի տվյալներ կոքսիբներ օգտագործողների մոտ H. Pylori էռադիկացիայի ազդեցության վերաբերյալ:

Ցածր դեղաչափով ասպիրին օգտագործողների մոտ H. Pylori էռադիկացիայի ազդեցությունը պեպտիկ խոցի կամ դրա արյունահոսության առաջացման ռիսկի վերաբերյալ հակասական են: Չնայած նրան, որ H. Pylori էռադիկացիան ացետիլսալիցիլաթթու օգտագործողների մոտ նվազեցնում է խոցային արյունահոսությունը [49-51], սակայն ավելի նոր մեթավերլուծությունը վկայում է, որ չկան բավարար փաստեր եզրակացնելու համար, որ այս վարակը հանդիսանում է ԱՍԹ օգտագործողների մոտ խոցային արյունահոսության ռիսկի գործոն [52]: Ավելին, վերջին համաճարակաբանական հետազոտությունը չի հայտնաբերել ԱՍԹ-ի և H. Pylori -ի միջև ավելացնող կամ պոտենցվող արդյունքներ, սակայն նրանք երկուսն էլ հանդիսանում են խոցային արյունահոսության անկախ գործոններ [46]:

Նոր փաստերը վկայում են այն մասին, որ ոչ ասպիրինային հակաազրեգանտների կամ հակակոագուլյանտների օտագործումը ևս բարձրացնում է պեպտիկ խոցի արյունահոսության ռիսկը [53]:

Քանի որ *H. Pylori* -ն հանդիսանում է պեպտիկ խոցի արյունահոսության անկախ ռիսկի գործոն, ապա տրամաբանական է ենթադրել, որ *H. Pylori* –ով վարակված անձիք կարող են ունենալ խոցային արյունահոսության ավելի բարձր ռիսկ այդ ոչ խոցային դեղամիջոցներից, քան ոչ վարակվածները:

Խորհուրդ 8

Անամնեզում պեպտիկ խոց ունեցող ասպիրին և ՈՍՀԲՊ օգտագործողների մոտ պետք է կատարել *H. Pylori* հետազոտություն:

Ապացուցողական ասպիրին՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ բարձր

ՈՍՀԲՊ-ն, ասպիրինը և *H. Pylori* –ն հանդիսանում են պեպտիկ խոցի և դրա բարդությունների անկախ ռիսկի գործոններ [45,46]: Անամնեզում պեպտիկ խոց կամ խոցային արյունահոսություն ունեցող պացիենտներն ասպիրին, կոքսիբ կամ ՈՍՀԲՊ ստանալու դեպքում ունեն վերին ստամոքսաղիքային արյունահոսության առավել բարձր ռիսկ [46,54]: Մի քանի կլինիկական փորձարկումներ [49,55,56] և մեկ դիտարկային հետազոտություն [50]՝ կատարված այս բարձր ռիսկով չինացի պացիենտների մոտ, ցույց են տվել, որ *H. Pylori* էռադիկացիան նվազեցնում, բայց չի վերացնում վերին ստամոքսաղիքային արյունահոսության ռիսկը և այն նվազեցնելու համար ՊՊԻ-ով միաժամանակյա թերապիան դեռևս մնում է անհրաժեշտ: Հետևաբար՝ ՊՊԻ-ով բուժումը անհրաժեշտ է նրանց մոտ, ովքեր խոցային արյունահոսությունից հետո ստանում են ՈՍՀԲՊ, կոքսիբներ կամ նոյնիսկ ցածր դեղաչափով ասպիրին և, եթե վարակված են, ապա և *H. Pylori* էռադիկացիա [49,55,56]:

Խորհուրդ 9

ՊՊԻ երկարատև բուժումը խախտում է H. Pylori գաստրիտի տոպոգրաֆիան: H. Pylori էռադիկացիան ՊՊԻ-ի երկարատև օգտագործողների մոտ հանգեցնում է գաստրիտի ապաքինմանը:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

H. Pylori գաղութացված և նույնականացված գաստրիտի տեղակայումները կախված են թթվայնության մակարդակից: Թթվայնության նորմալ կամ բարձր մակարդակի դեպքում մանրէային գաղութացումը և գաստրիտը գլխավորապես սահմանափակվում են ստամոքսի անտրալ հատվածով: Ցածր թթվայնության դեպքում մանրէային գաղութացումը և գաստրիտն առկա են նաև ստամոքսի մարմնում, ինչը հանգեցնում է առավելապես մարմնի պանգաստրիտի: Տեղակայման այս առանձնահատկությունները կախված են միայն թթվայնության մակարդակից՝ անկախ դրա հիմքում գտնվող պատճառներից, ինչպիսիք են գեղձերի կորուստը, վագոտոմիան կամ թթվայնությունը խորապես ընկճող թերապիան: Վերջինիս դեպքում անտրալ գաստրիտի վերածումն առավելապես մարմնի ախտահարմամբ պանգաստրիտի սկսում է բուժումը սկսելուց հետո օրերի կամ շաբաթների ընթացքում [57] և պահպանվում է բուժման ամբողջ ընթացքում [58-60]: H. Pylori էռադիկացիան բուժում է գաստրիտը՝ անկախ հակասեկրետոր թերապիայի շարունակությունից [42,61]:

Պոպուլյացիոն մակարդակում H. Pylori և ԳԷՌ-Հ բացասական նույնականացված են և դա առավել նկատելի է H. Pylori ցիտոկին ասոցիացված գենի արգասիքի /CagA/ հանդեպ դրական շտամների պարագայում [62]: 26 հետազոտությունների ամփոփումը ցույց է տվել, որ ԳԷՌ-Հ պացիենտների մոտ H. Pylori վարակի հաճախականությունը 39% է, իսկ ստուգիչ խմբում՝ 50% [63]: Նմանապես, ԳԷՌ-Հ բարդությունները, ինչպիսիք են Բարետի կերակրափողը և կերակրափողի ադենոկարցինոման, նույնպես ավելի հազվադեպ են վարակված պացիենտների մոտ [64]: Սակայն ինֆեկցված պացիենտների պոպուլյացիայում H. Pylori էռադիկացիան չի առաջացնում կամ ծանրացնում ԳԷՌ-Հ -ն [65-68]: Հետևաբար՝ ԳԷՌ-Հ -ի առկայությունը չպետք է խանգարի H. Pylori էռադիկացիային, որտեղ

այն ցուցված է: Ի հավելումն՝ ԳԷՌՀ-ի ՊՊԻ-ով շարունակական բուժման երկարատև արդյունավետությունը կախված չէ *H. Pylori* կարգավիճակից [42,69]: Հետաքրքիր երևույթ է դիտարկվել, երբ որոշ *H. Pylori*-դրական պացիենտների մոտ հանկարծակի առաջացել է անցողիկ էպիգաստրալ ցավ՝ ռեֆլյուքսի դեմ սկսված ՊՊԻ-ով թերապիայից կարճ ժամանակ անց [70], բայց դա նույնպես չի կարող ազդել բուժումը սկսելու որոշման վրա և ավելի շատ հետազոտություններ են անհրաժեշտ այդ երևույթը բացատրելու համար:

Խորհուրդ 10

Կան ապացույցներ, որ *H. Pylori* -ն կարող է կապված լինել անբացատրելի երկաթ անբավարարության անեմիայի /ԵԱԱ/, իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրայի /ԻԹՊ/ և վիտամին B12-ի անբավարարության հետ: Այդ հիվանդությունների ժամանակ պետք է ստուգել և էռադիկացնել *H. Pylori*-ն:

Ապացուցողական մակարդակ՝ շատ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Մեծահասակ և մանկական պոպուլյացիայում վստահաբար հաստատվել է *H. Pylori* –ի նույնականացումը ԵԱԱ հետ-ի [71]: Վերջին շրջանում կատարված մեթավերլուծությունները ցույց են տվել, որ *H. Pylori* էռադիկացիան լավացնում է անեմիան և բարձրացնում է հեմոգլոբինի մակարդակը՝ հատկապես միջին կամ ծանր աստիճանի անեմիայով պացիենտների մոտ [72,73]: Այժմ ԵԱԱ-յի վարման վերջին ազգային ուղեցույցներն առաջարկում են *H. Pylori* էռադիկացիա կրկնվող ԵԱԱ պացիենտների մոտ, եթե նրանց էզոֆագոգաստրոսկոպիկ և կոլոնոսկոպիկ տվյալները նորմալ են [74]:

ԻԹՊ-ով մեծահասակների մոտ վերջերս կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ որոշ պացիենտների մոտ թրոմբոցիտների մակարդակը բարձրանում է *H. Pylori* էռադիկացիայից հետո, և այդ պատասխանի տոկոսը բարձր է այն երկրներում, որտեղ առկա է *H. Pylori* բարձր տարածվածություն

ազգաբնակչության շրջանում [75]: Ատրոֆիկ գաստրիտով ԻԹՊ-ով պացիենտներն ավելի լավ են պատասխանում էռադիկացիոն թերապիային [7]: ԻԹՊ-ի վարման փոխհամաձայնեցված ուղեցույցներըն առաջարկում են վարակված պացիենտներին (համաձայն շնչական ուրեազային թեստի, կղանքում հակաձնի կամ էլ էնդոսկոպիկ թեստերի տվյալների) կատարել էռադիկացիոն թերապիա, ինչպես նաև ԻԹՊ-ով պացիենտների մոտ կատարել H. Pylori սքրինինգ՝ այն դեպքերում, եթե դրական թեստերի արդյունքում այդ հիվանդների մոտ կկատարվի էռադիկացիոն թերապիա [76,77]: Այս ուղեցույցները ներկայումս խորհուրդ չեն տալիս քրոնիկական ԻԹՊ ունեցող երեխաների մոտ H. Pylori ռուտին հետազոտումը՝ հիմնվելով գրականության հակասական տվյալների վրա, չնայած որ կան որոշ աշխատանքներ, որոնք ենթադրում են, որ վարակի էռադիկացիան կարող է արդյունավետ լինել ԻԹՊ-ով երեխաների մոտ [78]:

Շտապազոտությունները ցույց են տվել փոխկապակցվածություն H. Pylori-ի և վիտամինների մալաբսորբցիայի միջև՝ ներառյալ վիտամին B12-ի արսորբցիան, ինչը հանգեցնում է շիճուկում հոմոցիստեինի կուտակման [79]:

Խորհուրդ 11

Նկարագրվել է H. Pylori –ի դրական կամ բացասական կապը տարբեր արտաստամոքսաղիքային հիվանդությունների հետ: Այդ համակցությունների պատճառահետևանքային կապը H. Pylori հետ հաստատված չէ:

Ապացուցողական աստիճանը՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ միջին

Ի հավելումն՝ H. Pylori ինֆեկցիան և CagA դրական լինելը համակցված է աթերոսկլերոզի հետ [80-83]: Շտաքրքիր համակցություններ են նաև նկատվել H. Pylori-ի և տարբեր նյարդաբանական պաթոլոգիաների միջև՝ այդ թվում ինսուլտի, Ալցհեյմերի հիվանդության և իդիոպաթիկ Պարկինսոնի հիվանդության [84-87]: Այնուամենայնիվ, այդ համակցությունները բավարար չեն H. Pylori-ն

որպես պատճառական գործոն համարելու և բուժման մարտավարություն առաջարկելու համար:

Հակադարձ համակցություն է նկարագրված որոշ երկրներում՝ *H. Pylori* տարածվածության նվազման և ճարպակալման ու ասթմայի հաճախականության բարձրացման միջև [88]: Ընդարձակ, պոպուլյացիոն հիմքով ճապոնական հետազոտությունում *H. Pylori* էռադիկացիան համակցված էր մարմնի զանգվածի դասիչի հետագա հավաստի բարձրացման հետ[89]: Հետազոտությունների մի շարք էլ ցույց է տվել բացասական համակցության առկայություն *H. Pylori*-ի գաղութացման և ասթմայի ու այլ առոպիկ վիճակների միջև:

Խորհուրդ 12

***H. Pylori* էռադիկացիան հանդիսանում է տեղայնացված աստիճանի ստամոքսային MALT- ոմայի առաջին գծի թերապիա:**

Ապացուցողական աստիճանը՝ միջին . Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Տեղայնացված աստիճանի ստամոքսային MALT-ոման հաստատուն կերպով նույնականացված է *H. Pylori*-ի վարակի հետ: Վաղ փուլի (I/II ըստ Լուգանոյի), ցածր աստիճանի MALT լիմֆոման կարելի է լիակատար բուժել *H. Pylori* էռադիկացիայի միջոցով՝ պացիենտների 60-80 տոկոսի մոտ [90]: Երբ լիմֆոման պարունակում է a t /11,18/ տեղայնացում, *H. Pylori* էռադիկացիան սովորաբար արդյունավետ չէ [90], և այդ պացիենտները կարիք ունեն լրացուցիչ և այլընտրանքային բուժման: Ստամոքսային MALT-ոմայով պացիենտները գտնվում են ստամոքսի ադենոկարցինոմայի զարգացման բարձր ռիսկի խմբում [91] և նրանց մեծամասնությունն ունի նախաքաղցկեղային ստամոքսային ախտահարման նշաններ [92]: *H. Pylori* էռադիկացիայից հետո բոլոր պացիենտները պետք է գտնվեն ինտենսիվ հսկողության ներքո [93] և ստանան այլընտրանքային թերապիա /քիմիաթերապիա կամ ռադիոթերապիա/, եթե լիմֆոման չի պատասխանում բուժմանը կամ զարգանում է:

Ախտորոշում

Խորհուրդ 1

«Ստուգիր և բուժիր» ռազմավարությունում շնչառական ուրեազային թեստը /ՇՈԻԹ/ ամենաշատ ուսումնասիրված և լավագույնս առաջարկված ոչ ինվազիվ թեստն է: Մոնոկլոնալ կղանքային հակազենային թեստը /ԿՀԹ/ ևս կիրառելի է: Շճաբանական թեստերը կարելի է կիրառել միայն հաստատումից հետո: Արագ շճաբանական թեստերը, որոնց ժամանակ օգտագործվում է ամբողջական արյունը, այս տեսանկյունից պետք է բացառվեն:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2a. Խորհրդի մակարադակ՝ B

13C-ՇՈԻԹ-ը հանդիսանում է H. Pylori-ի ախտորոշման լավագույն մոտեցումը, ունի բարձր զգայունություն, առանձնահատկություն և գերազանց արդյունքներ է ցուցաբերում [94-96]: 12 ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններում, որոնցում «ստուգիր և բուժիր» ռազմավարությունը համեմատված է ԷԳԴՍ-ի և ՊՊԻ-ով բուժման հետ՝ 8-ում կիրառվել է ՇՈԻԹ /66%/, 4-ում շճաբանական թեստը /33%/ և ոչ մեկում՝ ԿՀԹ:

14C-ՇՈԻԹ-ը ևս առաջարկվում է՝ ելնելով դրա ցածր արժեքից, բայց քանի որ այդ ժամանակ պացիենտները ենթարկվում են ճառագայթման, ապա այն չի կիրառվում երեխաների և հղիների մոտ [97]: Որոշ երկրներում ԿՀԹ-ն կարող է լինել քիչ ընդունելի, բայց այն նույնպես բարձր զգայունություն և առանձնահատկություն ունի, եթե կիրառվում է մոնոկլոնալ հակամարմինների վրա հիմնված ELISA [98]: Չկան «ստուգիր և բուժիր» ռազմավարության ԷԳԴՍ-ի և ՊՊԻ-ով բուժման հետ համեմատող ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ, որոնցում կիրառվել է ԿՀԹ [94]:

Որոշ շճաբանական թեստեր ունեն բարձր զգայունություն և առանձնահատկություն [99,100], բայց տարբեր աշխարհագրական տեղանքներում դրանք պետք է կատարվեն տարբեր կերպ՝ ելնելով շրջանառվող շտամների հակազենային կազմից: Այսպիսով, պետք է կիրառել միայն տեղային

հաստատված թեստերը: Դա կարելի է անել՝ հետազոտելով այն պացիենտների շիճուկը, որոնց մոտ ինվազիվ մեթոդներով ապացուցված է *H. Pylori*-ի առկայությունը: Ինչ վերաբերում է այլ թեստերին, ապա դրանց կանխատեսող արժեքները մեծապես կախված են վարակի տարածվածության հետ:

Ամբողջական արյան օգտագործմամբ արագ («պացիենտի կողքին») շճաբանական թեստերը կարող էին հեշտացնել «ստուգիր և բուժիր» ստրատեգիայի կիրառումն ընդհանուր պրակտիկայում, սակայն դրանք դեռ հավանության չեն արժանացել, քանի որ ունեն անբավարար զգայունություն և առանձնահատկություն [101]:

Խորհուրդ 2

ՊՊԻ օգտագործումը պետք է դադարեցվի *H. Pylori* –ի հետազոտելուց նվազագույնը 2 շաբաթ առաջ, իսկ բիսմութի և հակաբիոտիկների օգտագործումը՝ նվազագույնը 4 շաբաթ առաջ:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2B. Խորհրդի մակարդակը՝ B

ՊՊԻ-ն ունեն հակահելիկոբակտերային ակտիվություն և նվազեցնում են *H. Pylori* –ի ծանրաբեռնվածությունը՝ հանգեցնելով ուրեազային թեստի, ՇՈԻԹ-ի և ԿՀԹ-ի ժամանակ կեղծ բացասական արդյունքի [102]: Առավել ևս՝ մանրէն կարող է ընկճել ուրեազային ակտիվությունը [103]: 14 օրը համարվում է անվտանգ ժամանակահատված, մինչդեռ ցույց է տրված, որ 7 օրը ևս կարող է բավարար լինել [104]:

Ցույց է տրված, որ H2 ընկալիչների անտագոնիստներն ունեն նվազագույն ազդեցություն ՇՈԻԹ զգայնության վրա, իսկ անտացիդները չեն ազդում ՇՈԻԹ-ի և ԿՀԹ-ի զգայնության վրա: H2 անտագոնիստները չունեն հակահելիկոբակտերային ակտիվություն [105-107]: Ի տարբերություն դրանց, բիսմութի և հակաբիոտիկների հակամանրէային ակտիվության հետևանքով դրանց կիրառումը պետք է դադարեցնել նվազագույնը 4 շաբաթ առաջ, որպեսզի

ստեղծվի հնարավորություն՝ որոշվող մանրէային ծանրաբեռնվածության մակարդակը բարձրանալու համար:

Խորհուրդ 3

Կլինիկական պրակտիկայում, երբ կան էնդոսկոպիկ հետազոտության ցուցումներ և չկան բիոպսիայի հակացուցումներ՝ որպես առաջին գծի ախտորոշիչ թեստ, խորհուրդ է տրվում արագ ուրեազային թեստը /ԱՈւԹ/: Թեստի դրական լինելու դեպքում կարելի է անհապաղ սկսել բուժումը: Մեկական բիոպսիա պետք է կատարել մարմնից և անտրումից: Բուժումից հետո խորհուրդ չի տրվում ԱՈւԹ կատարել՝ բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2B. Խորհրդի մակարդակը՝ B

ԱՈւԹ-ի զգայունությունը մոտավորապես 90% է, առանձնահատկությունը՝ 95-100% [108,109]: Կեղծ դրական արդյունքը բնորոշ չէ, իսկ կեղծ բացասական արդյունք կարող է դիտվել վերջերս տեղի ունեցած ստամոքսաղիքային արյունահոսությունից, բիսմութ, ՊՊԻ, հակաբիոտիկներ օգտագործելուց հետո կամ էլ արտահայտված ատրոֆիայի և աղիքային մետապլազիայի դեպքում: ԱՈւԹ կարելի է կատարել բիսմութ և հակաբիոտիկներ օգտագործելուց 4 շաբաթ և ՊՊԻ օգտագործելուց 2 շաբաթ հետո [102,110,111]:

Անտրալ հատվածից և հատակից բիոպսիա վերցնելը կարող է բարձրացնել թեստի զգայունությունը [111,112]: Քանի որ կեղծ բացասական արդյունքն ավելի հաճախ է հանդիպում, քան կեղծ դրականը, ապա բացասական արդյունքը չի բացառում *H. Pylori* –ի առկայությունը: Կեղծ դրական արդյունքն ավելի հազվադեպ է լինում և կարող է պայմանավորված լինել ուրեազա պարունակող այլ մանրէներով, ինչպես օրինակ, *Proteus mirabilis*, *Citobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* և *Staphylococcus aureus* [113]:

ԱՈւԹ կատարելու հիմնական առավելությունն արագ պատասխան ստանալն է, ինչը շատ կիրառելի է՝ անհապաղ բուժում սկսելու համար:

Խորհուրդ 4

H. Pylori գաստրիտի գնահատման համար բիոպսիաների նվազագույն քանակն է. 2 անտրումից /մեծ և փոքր կորույթունից՝ պիլորիկ հատվածից 3 սմ պրոքսիմալ/, 2 մարմնի միջին հատվածից: Նախաքաղցկեղային ախտահարումները հայտնաբերելու համար լրացուցիչ բիոպսիա է պետք կատարել կտրված հատվածից:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2B. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Հայտնի է, որ ատրոֆիան և աղիքային մետապլազիան ավելի ծանր են արտահայտված փոքր կորույթան մոտ, քան մեծի [114]: Անտրումում այդ ախտահարումները, բացի H. Pylori-ից, կարող են ունենալ տարբեր այլ պատճառներ, մինչդեռ մարմնի լորձաթաղանթի փոփոխությունները առավելապես պայմանավորված են առկա կամ բուժված H. Pylori-ով [115-117]: Համաձայն Սիդնեյի նորացված համակարգի՝ բիոպսիան պահանջվում է կատարել մեծ և փոքր կորույթունից [118], անտրումից և մարմնից [119]: Այլ աշխատանքներում ցույց է տրված, որ երկու անտրալ բիոպսիաները /ստորին կտրվածքի շրջանից ներքև և մեծ կորույթունից/ բավարար են H. Pylori –ին որոշելու համար [120]: Satoh et al [121] ցույց են տվել, որ նույնիսկ մեկ բիոպսիան մեծ կորույթունից բավարար է և անտրումի ծանր ատրոֆիայով պացիենտների մոտ այն նախընտրելի է՝ փոքր կորույթունից կամ կտրվածքից արված բիոպսիայից: Դուռդենալ խոցով պացիենտների մոտ H. Pylori –ի գաղութացումը առավել խիտ է անտրումում, քան մարմնում [122-126], և H. Pylori գաղութացման խտությունը որոշելու համար խորհուրդ է տրվում կատարել անտրալ բիոպսիա:

Ցույց է տրված, որ H. Pylori որոշման և ատրոֆիայի գնահատման համար բիոպսիայի լավագույն հատվածներն են անտրումի միջին հատվածը՝ փոքր և մեծ կորույթան մասերում, ինչպես նաև մարմնի միջին հատվածը՝ մեծ և փոքր կորույթուններում [121]: Այս կարծիքը սատարում է նաև նորացված Սիդնեյան համակարգը [118], և այս հատվածները համընկնում են ԱՌԹ-ի համար բիոպսիայի լավագույն հատվածների հետ, որոնք են մարմինն ու կտրվածքը [120]:

Կարելի է եզրակացություն կատարել, որ ստամոքսի բիոպսիայի համար առավել ընդունելի հատվածը փոքր կորության հատվածում կտրվածքի շրջանն է:

Ստամոքսի պոլիպների հայտնաբերման դեպքում՝ բացի գաստրիտի գնահատման համար կատարվող բիոպսիայից, պետք է կատարել նաև պոլիպից մի քանի բիոպսիաներ, ինչը բավական է հյուսվածաբանական ճշգրիտ գնահատական տալու համար: Հետագա միջամտությունների ծավալը կարող է պլանավորվել՝ կախված հյուսվածաբանական պատասխանից [109,127,128]:

Խոցոտումների և կասկածելի օջախային վնասումների դեպքում կարիք կա հետագա բիոպսիաների: Նոր էնդոսկոպիկ տեխնիկաները՝ մեծացնող էնդոսկոպիայի հետ միասին թույլ են տալիս կատարել առավել բարձր ճշգրտությամբ թիրախավորված բիոպսիաներ և կարող են փոխել ստանդարտ մոտեցումները [129]:

Խորհուրդ 5

H. Pylori ինֆեկցիայի դեպքերի մեծ մասը կարելի է ախտորոշել միայն ստամոքսի լորձաթաղանթի բիոպտատի հյուսվածաքիմիական հետազոտությամբ: Քրոնիկական /ակտիվ/ գաստրիտի դեպքում, երբ H. Pylori –ն հնարավոր չէ որոշել հյուսվածաքիմիական հետազոտությամբ, կարելի է կիրառել իմունահյուսվածաքիմիական եղանակը՝ որպես օժանդակ թեստ: Ստամոքսի նորմալ լորձաթաղանթի դեպքում կարիք չկա կատարել իմունահյուսվածաքիմիական հետազոտություն:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2b. Խորհրդի մակարդակը՝ A

H. Pylori գաստրիտի գնահատման համար հյուսվածաքիմիական հետազոտությունը համարվում է ստանդարտ: Իմունահյուսվածաքիմիական հետազոտության կիրառման փաստարկ է հանդիսանում այն, որ այդ դեպքում

կարճանում է մանրէի հայտնաբերման ժամանակը, հատկապես, դրա ցածր մակարդակի դեպքում: Սակայն իմունահյուսվածաքիմիական հետազոտությունը թանկ է հյուսվածաքիմիայից և հասանելի է ոչ բոլոր լաբորատորիաներում: Որոշ հետազոտություններում առաջարկում են ռուտին կերպով կիրառել իմունահյուսվածաքիմիական հետազոտությունը, քանի որ հեմատոքսիլին-էոզինային ներկումը ցուցաբերել է 42-99% զգայունություն և 100% առանձնահատկություն՝ համեմատած իմունահյուսվածաքիմիական հետազոտության (ԻՀՔ) հետ [130-135]: Մինչդեռ այլ աշխատանքներում դա խորհուրդ չի տրվում, քանի որ հայտնաբերվել է ԻՀՔ մեթոդի 97/98% զգայունություն և 90/100% առանձնահատկություն՝ համապատասխանաբար Գենտայի և հեմատոքսիլին-էոզինով ներկման հետ համեմատած [136,137]: Մյուս կողմից, ԻՀՔ ներկումը *H. Pylori* –ի առումով ավելի ցածր տատանումներ է ցուցաբերում տարբեր հետազոտողների գնահատականների միջև, քան հյուսվածաքիմիական ներկերը [136-138]:

Հկուսվածաբանական ներկերով ստացված տվյալները առավել հաճախ կեղծ բացասական են լինում *H. Pylori* –ի ցածր մակարդակի դեպքում [131], մինչդեռ այն դեպքերում, երբ չկա քրոնիկական գաստրիտ, նման բացասական տվյալներ ստացվում են նույնիսկ իմունահյուսվածաքիմիական մեթոդն օգտագործելիս [131-133]: Այսպիսով՝ իմունահյուսվածաքիմիայի կիրառումը կարող է սահմանափակվել միայն քրոնիկական գաստրիտի (ակտիվ կամ ոչ ակտիվ), ատրոֆիկ գաստրիտի (արտահայտված աղիքային մետապլազիա) դեպքերով կամ էլ *H. Pylori* –ի բուժումից հետո կրկնակի հետազոտության ժամանակ, երբ հյուսվածաքիմիական ներկումով մանրէներ չեն հայտնաբերվում: *H. Pylori* –ի խտությունը կարող է նաև լինել ցածր կամ էլ միկրոօրգանիզմը կարող է երևալ կոկոիդ տեսքով՝ այն հիվանդների մոտ, ովքեր ստանում են ՊՊԻ:

Խորհուրդ 6

Առաջին գծի ստանդարտ՝ կլարիտրոմիցինի վրա հիմնված թերապիայի դեպքում խորհուրդ է տրվում որոշել կլարիտրոմիցինի նկատմամբ

զգայունությունը, բացառությամբ այն պոպուլյացիաների կամ տարածաշրջանների, որտեղ ապացուցված է կլարիտրոմիցինի նկատմամբ ցածր ռեզիստենտությունը /<15%/: Այդ թեստը կարելի է կատարել կամ կուլտուրա ստանալուց հետո ստանդարտ եղանակով /հակաբիոգրամ/, կամ էլ ստամոքսի լորձաթաղանթի բիոպատառի մոլեկուլային թեստով:

Ապացուցողական աստիճան՝ շար ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Խորհուրդ 7

Բուժման առաջին անհաջողությունից հետո, եթե կատարվում է էնդոսկոպիա, խորհուրդ է տրվում ստանալ միկրոբային կուլտուրա և կատարել ստանդարտ հակամիկրոբային զգայունության թեստ /ՀՄՁԹ/, բուժումն անհատականացնելու նպատակով, բացառությամբ, եթե նախատեսվում է կատարել բիսմութ հիմնված քառակի բուժում:

Ապացուցողական աստիճան՝ թույլ. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Մանրէային կուլտուրայի նշանակությունը, գլխավորապես. ՀՄՁԹ կատարելն է՝ կլարիտրոմիցինի, լևոֆլոքսացինի, մետրոնիդազոլի, ռիֆամիցինի և վերջապես, ամոքսիցիլինի և տետրացիկլինի նկատմամբ: Մի քանի հետազոտություններում ցույց է տրված, որ *H. Pylori* –ի զգայունության որոշման վրա հիմնված անհատականացված բուժումը՝ համեմատած ստանդարտ էմպիրիկ եռակի թերապիայի հետ, ավելի լավ էռադիկացիայի արդյունք է տալիս և կարող է լինել գին-արդյունավետ [139,140]: Արժեքի հետ համեմատած արդյունավետությունը կարող է տատանվել՝ տվյալ երկրում բուժման արժեքին համապատասխան:

Կուլտուրայի ստացմամբ և հակաբիոգրամի կատարմամբ ՀՄՁԹ-ի համապատասխանությունը մոլեկուլային թեստի՝ հիմնականում իրական ժամանակային ՊՇՌ-ի հետ, կատարյալ չէ: Մոլեկուլային թեստով հնարավոր է հայտնաբերել հետերոռեզիստենտության /զգայուն և ռեզիստենտ օրգանիզմների խառը պոպուլյացիա/ ավելի շատ դեպքեր, բայց այս փուլում մենք դեռ չունենք

ռեզիստենտ օրգանիզմների բաժնեմասի վերաբերյալ քանակական տվյալներ, որոնք դեռևս կարող են էռադիկացվել տարբեր հակաբիոտիկային զուգակցումներով:

Միաժամանակյա թերապիայի դեպքում կլարիտրոմիցին ռեզիստենտ շտամները կարող են բուժվել այլ հակաբիոտիկով [141]: Սակայն հակաբիոտիկների ճիշտ օգտագործման համատեքստում արդարացված չի թվում որևէ հակաբիոտիկի կիրառումը, որը քիչ արդյունավետ է, կարող է ունենալ կողմնակի ազդեցություններ, ինչպես նաև բարձրացնել բուժման արժեքը: Հետևաբար՝ հնարավորության դեպքում, ավելի լավ է որոշել կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտությունը:

Բուժման առաջին անհաջողությունից հետո, եթե կատարվել է գաստրոսկոպիա, մինչև երկրորդ գծի բուժումը սկսելը, բոլոր տարածաշրջաններում խորհուրդ է տրվում ստանալ միկրոբային կուլտուրա և կատարել ստանդարտ հակամիկրոբային զգայունության թեստ /ՀՄՁԹ/, քանի որ մեծ է ռեզիստենտ շտամի առկայության հավանականությունը /կլարիտրոմիցինի համար 60-70%/ [142]: Հակամանրէային զգայունությունը որոշելու համար պետք է կիրառել ստանդարտ մեթոդը /հակաբիոգրամ/, քանի որ միայն այդ եղանակով է կարելի որոշել ոչ միայն կլարիտրոմիցինի, այլ նաև մնացած հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունությունը: Դա հատկապես կարևոր է այն դեպքում, երբ նախատեսվում է կիրառել լնոֆլոքսացինի վրա հիմնված բուժում, քանի որ որոշ պոպուլյացիաներում ֆտորիսինոլինների նկատմամբ ռեզիստենտությունը շատ բարձր է և մեծապես ազդում է բուժման հաջողության վրա: Հակառակ դրան, եթե կիրառվելու է բիսմութ հիմնված քառակի բուժում, խորհուրդ չի տրվում կատարել ՀՄՁԹ, քանի որ տետրացիկլին ռեզիստենտ շտամներ ունենալու հավանականությունը խիստ ցածր է, իսկ մետրոնիդազոլի նկատմամբ ռեզիստենտությունն ազդեցություն չի գործում [143]:

Խորհուրդ 8

Քարծր ճշտության, տեղային հաստատված շճաբանական թեստերը կարող են կիրառվել որպես H. Pylori –ի ախտորոշման ոչ ինվազիվ մեթոդներ:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2a. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Շճաբանական հետազոտությունը H. Pylori –ի ախտորոշման ոչ ինվազիվ մեթոդ է: Տարբեր կլինիկական հանգամանքների հետևանքով կարող են լինել կարևոր տեղային փոփոխություններ, որոնք հանգեցնում են ստամոքսում մանրէային ծանրաբեռնվածության պակասեցման և բոլոր ախտորոշիչ մեթոդների զգայունության նվազման՝ բացառությամբ շճաբանականի: Այդպիսի կլինիկական վիճակների թվին են պատկանում ստամոքսաղիքային արյունահոսությունը, ատրոֆիկ գաստրիտը, ստամոքսի MALT լիմֆոման և ստամոքսի քաղցկեղը:

29 վաճառքում առկա H. Pylori շճաբանական փաթեթների համեմատական հետազոտությամբ հաստատվել է, որ դրանցից որոշները գերազանց են և ունեն 90%-ից բարձր զգայունություն և առանձնահատկություն [100]: Այս արդյունքները զգալի առաջընթաց են ներկայացնում՝ համեմատած նախկինում հրապարակված համեմատական հետազոտությունների հետ [144-146]: Հիմնականում, ELISA-ի վրա հիմնված մեթոդները նախընտրելի են արագ, պացիենտի կողքին կատարվող թեստերից, որոնց արդյունքները ներկայումս բավարար չեն:

Քանի որ շճաբանությունը կարող է դրական լինել նաև հետինֆեկցիոն դեպքերում, այն չի կարելի կիրառել որպես էռադիկացիայի արդյունավետությունը որոշելու մեթոդ: Ավելին՝ հակամարմինների ցածր խտության պատճառով, այնպիսի հեղուկներ, ինչպիսիք են մեզը և թուքը, կիրառելի չեն H. Pylori որոշելու համար:

Ելնելով այն հանգամանքից, որ տարբեր պոպուլյացիաներում H. Pylori շտամները տարբեր են, ունեն տարբեր տարածվածություն և ծանրաբեռնվածություն, շճաբանական թեստերը պետք է մշակվեն իդեալական դեպքում տեղային H. Pylori շտամների օգտագործումով, տեղային տիտրերի սահմանումով, և բոլոր շճաբանական կետերը պետք է լոկալ վավերացվեն: Նոր

արագ թեստերը, որոնք ներկայումս գնահատվում են, ապագայում կարող են համապատասխանել օգտագործման համար անհրաժեշտ ճշգրտության ցուցանիշներին: Քանի որ CagA հակամարմինները կարող են մնալ դրական շատ երկար ժամանակ, դրանցով կարելի է որոշել H. Pylori առկայությունը ստամոքսի քաղցկեղի դեպքում, երբ այլ մեթոդները բացասական են:

Խորհուրդ 9

Հասանելի տվյալները վկայում են, որ պեպսինոգենի /ՊԳ/ շճաբանական որոշումը հանդիսանում է ստամոքսի լորձաթաղանթի վիճակի /ատրոֆիկ կամ ոչ ատրոֆիկ/ գնահատման ամենաօգտակար ոչ ինվազիվ թեստը: ՊԳI/ՊԳII հարաբերությունը երբեք չի կարելի ընդունել որպես ստամոքսի նորագոյացության կենսամարկեր:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2a. Խորհրդի մակարդակը՝ A

ՊԳ տեստի կանխարգելիչ արժեքը սահմանափակ է այն հիվանդների դեպքում, ում մոտ հայտնաբերվում է անտրալ հատվածով սահմանափակված ատրոֆիա [147]: Ավելին, ինչպես դիտարկվել է Shiotani et al. կողմից, պեպսինոգենի որոշման հուսալիությունը «հստակ կախված է ՊԳ մակարդակի նորմայի շեմային մակարդակից, ինչպես նաև այն սահմանումից, որն օգտագործվում է ատրոֆիան հայտնաբերելու համար» [148]:

Վերջերս՝ որպես դիսպեպտիկ պացիենտների համար «շճաբանական բիոպսիա» առաջարկվել է շճաբանական թեստերի հավաքածու /GastroPanel/, որտեղ ներառված են ՊԳ /ՊԳI, ՊԳII/, գաստրին 17-ը /Գ-17/ և հակա-H. Pylori հակամարմինները [149,150]: Ատրոֆիկ գաստրիտի ցածր տարածվածությամբ պոպուլյացիաներում ատրոֆիկ գաստրիտ ախտորոշելու GastroPanel-ի բացասական կանխատեսող արժեքը բարձր է 97%-ից (95% CI 95% - 99%) [151]:

ՊԳ-ի՝ որպես ատրոֆիկ գաստրիտի մարկերի, ամենավերջին հաստատման քայլերից մեկը կատարվել է Կիոտոյի գլոբալ համաձայնության կոնֆերանսում [4], որտեղ ընդգրկված փորձագետներն աներկբայորեն համաձայնել են հետևյալ

բնորոշման հետ. «Շճաբանական թեստերը /ՊԳԻ և II, հակա-Ռ. Pylori հակամարմիններ/ օգտակար են ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկով պացիենտների հայտնաբերման համար»:

Խորհուրդ 10

ՇՈՒԹ-ը լավագույն եղանակն է գնահատելու համար Ռ. Pylori էռադիկացիան և մոնոկլոնալ ԿՀԹ-ն հանդիսանում է այլընտրանք: Այն պետք է կատարվի բուժումն ավարտելուց առնվազն 4 շաբաթ հետո:

Ապացուցողական աստիճան՝ բարձր. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

ՇՈՒԹ-ը վավեր և հասանելի մեթոդ է էռադիկացիայի արդյունավետությունը գնահատելու համար [152] և ԿՀԹ-ն կարող է կիրառվել որպես այլընտրանք [153]: Կեղծ բացասական տվյալներ կարող են դիտվել ՊՊԻ և հակաբիոտիկներ ստացող պացիենտների մոտ: Էռադիկացիայի արդյունավետությունը որոշելու նպատակով այդ թեստերը պետք է կիրառվեն բուժումն ավարտելուց նվազագույնը 4-8 շաբաթ հետո: ՊՊԻ պետք է դադարեցվեն առնվազն 2 շաբաթ առաջ, քանի որ դրանք ազդում են ՇՈՒԹ և ԿՀԹ զգայունության վրա: Հակաբիոտիկները և ՊՊԻ հանգեցնում են էռադիկացիայից հետո ՇՈՒԹ կեղծ բացասական արդյունքի՝ Ռ. Pylori հանդեպ ունեցած մանրէասպան ազդեցության հետևանքով:

Խորհուրդ 11

Ռ. Pylori էռադիկացիան հանգեցնում է գաստրիտի և ստամոքսի լորձաթաղանթի ատրոֆիայի նկատելի լավացման, բայց չի ազդում աղիքային մետապլազիայի վրա:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Ստամոքսի քաղցկեղի բազմաստիճան քաղցկեղածին ախտընթացում Ռ. Pylori -ն կարևորագույն դեր ունի: Այդ ախտընթացում ստամոքսի լորձաթաղանթը, մինչև ադենոկարցինոմայի առաջանալն, անցնում է սուր

գաստրիտի, քրոնիկական գաստրիտի, ատրոֆիայի, աղիքային մետապլազիայի և դիսպլազիայի փուլերով /Correa կասկադ/: Տարիներ շարունակ բաց էր մնում հարցը, թե H. Pylori էռադիկացիայից հետո կա արդյոք ստամոքսի լորձաթաղանթի երկարատև բարելավում:

Վերջին տարիներին /2007, 2011 և 2016/ կատարված մեթա-վերլուծություններում [156-158] համակարգային կերպով դիտարկվել են H. Pylori էռադիկացիայի երկարատև ազդեցությունները ստամոքսի հյուսվածաբանության վրա /այսինքն՝ անտրոմում և մարմնում ստամոքսի ատրոֆիայի և աղիքային մետապլազիայի վրա ազդեցությունը/: Երեք մեթա-վերլուծությունների արդյունքներն էլ միանման էին և վկայում էին, որ ստամոքսի ատրոֆիան նկատելի լավանում է, մինչդեռ աղիքային մետապլազիան՝ ոչ:

Բուժում

Խորհուրդ 1

H. Pylori **հակաբիոտիկակայունության աստիճանը բարձրանում է աշխարհի շատ երկրներում:**

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ խիստ

Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ամբողջ աշխարհում ինչպես բարձր, այնպես էլ միջին/ցածր եկամուտով երկրներում բարձրանում է H. Pylori հակաբիոտիկակայուն շտամների բաժնեմասը, ինչը հանգեցնում է էռադիկացիայի արդյունավետության նվազման [159]: Այդպիսի տվյալներ ստացվել են Եվրոպայից, Ճապոնիայից, Կորեայից, Չինաստանից, Իրանից, Հունաստանից, Բուլղարիայից և այլն [160-165]: Ավելին՝ կլարիտրոմիցինային կայունության

մակարդակն Իտալիայում և Ճապոնիայում հասել են ~30%-ի, Թուրքիայում՝ ~40%, Չինաստանում ~50%, մինչդեռ Շվեդիայում և Տայվանում 15% է [159]: Թայվանում վերջերս կատարված հետազոտությունը վերլուծել է կառավարության կողմից ներմուծված հակաբիոտիկների հանդեպ սահմանափակող քաղաքականության ազդեցությունը և պարզել է, որ մակրոլիդների սահմանափակումից հետո դիտվել էր լուֆլոքսացինի հանդեպ կայունության աճ [166]:

Խորհուրդ 2

Այն պոպուլյացիաներում, որտեղ կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության աստիճանը 15%-ից բարձր է, առանց կլարիտրոմիցինային զգայունության նախապես որոշման ՊՊԻ-կլարիտրոմիցին պարունակող սխեմաների կիրառումից պետք է հրաժարվել:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարժածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Ստանդարտ եռյակ թերապիայի արդյունավետության նվազման մի քանի բացատրություններ կան. կոմպլեյնս, ստամոքսահյութի բարձր թթվայնություն, մանրէային բարձր ծանրաբեռնվածություն և մանրէային շտամներ, բայց ամենակարևորը կլարիտրոմիցինի նկատմամբ *H. Pylori* ռեզիստենտության բարձրացումն է: Համաձայն Եվրոպական դեղերի գործակալության առաջարկությունների, որոնք վերաբերում են մանրէային ինֆեկցիաների բուժման համար ցուցված բժշկական միջոցների գնահատմանը, կարելի է առանձնացնել մանրէային շտամների երեք խումբ՝ ըստ տվյալ հակաբիոտիկի նկատմամբ ունեցած զգայունության.

I. հիմնականում զգայուն /0-10% կայուն/,

II. փոփոխական զգայուն/10-50% կայուն/

III. հիմնականում ռեզիստենտ / >50% կայուն/:

Բացառությամբ հյուսիսային Եվրոպայի, *H. Pylori* -ն գտնվում է երկրորդ խմբում: Հաշվի առնելով տարածվածությունը և տարածաշրջանային

տարբերությունները, 15%-ն է առաջարկված որպես շեմ՝ տարբերակելու համար կլարիտորումիցինային ռեզիստենտության բարձր և ցածր տարածվածության տարածաշրջանները:

Խորհուրդ 3

Բուժման ցանկացած սխեմայի դեպքում կարելի է կանխատեսել էռադիկացիայի տոկոսը, եթե հայտնի են զգայուն և ռեզիստենտ շտամների բուժման տոկոսները և ռեզիստենտ շտամների տարածվածությունը պոպուլյացիայում: Կոնկրետ հիվանդի դեպքում հակաբիոտիկային ռեզիստենտության մասին կարելի է ենթադրել՝ իմանալով նախկինում նրա կողմից հիմնական հակաբիոտիկներից մեկի օգտագործման մասին, նույնիսկ եթե պոպուլյացիայում դրա հանդեպ կայունության հաճախությունը ցածր է: Զգայունության վրա հիմնված արդյունքները միաժամանակ տալիս են ինչպես անհատի, այնպես էլ պոպուլյացիայի համար տեղեկություն:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Պոպուլյացիոն արդյունքները չեն կարող փոխանցվել ռեզիստենտության այլ պատկեր ունեցող այլ աշխարհագրական շրջաններին: Կոնկրետ մարդու մոտ բուժման ակնկալվող հաջողությունը կախված է նրա մոտ ռեզիստենտ շտամի առկայության հավանականությունից, որն, ի վերջո, պայմանավորված է տվյալ պոպուլյացիայում ռեզիստենտ շտամների մակարդակով և նախկինում նրա ստացած հակաբիոտիկներով: Բուժման հասանելի տվյալների մեծ մասը, հետևաբար, պոպուլյացիոն առանձնահատուկ են և կիրառելի չեն ռեզիստենտության այլ աստիճանի պոպուլյացիաներում: Այսպիսով, նման տվյալները ենթակա չեն ընդհանրացման: Կլինիկական օգտակար տվյալներ կարող ենք ունենալ, եթե հայտնի են պոպուլյացիայում ռեզիստենտության աստիճանը և պացիենտի նախկինում ստացած հակաբիոտիկները: Այդ պնդումը կիրառելի է կլարիտորումիցինի, մետրոնիդազոլի և լևոֆլոքսացինի, բայց ոչ ամոքսիցիլինի և տետրացիկլինի համար:

Խորհուրդ 4

Կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության բարձր տարածաշրջաններում />15%/ խորհուրդ է տրվում կիրառել բիսմութային քառակի կամ ոչ բիսմութային քառակի՝ միաժամանակյա /ՊՊԻ, ամոքսիցիլին, կլարիտրոմիցին և նիտրոիմիդազոլ/ թերապիա:

Կլարիտրոմիցինային և մետրոնիդազոլային կրկնակի ռեզիստենտության բարձր տարածաշրջաններում որպես առաջին գծի թերապիա խորհուրդ է տրվում կիրառել բիսմութային քառակի թերապիա /ԲԲԹ/:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Կլարիտրոմիցինային բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում բուժման ընտրությունը պետք է հիմնված լինի մետրոնիդազոլային և երկակի՝ կլարիտրոմիցինային և մետրոնիդազոլային ռեզիստենտության հաճախության վրա: Այն աշխարհագրական տարածաշրջաններում, որտեղ մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը աննշան է /օրինակ, Ճապոնիա/, եռակի թերապիայում կլարիտրոմիցինի փոխարինումը մետրոնիդազոլով /ՊՊԻ, մետրոնիդազոլ, ամոքսիցիլին/ դեռևս ցուցաբերում է գերազանց բուժական արդյունք [167]:

Եթե մետրոնիդազոլի և կլարիտրոմիցինի նկատմամբ երկակի ռեզիստենտությունը >15% է, ապա այն կազդի բոլոր ոչ ԲԲԹ արդյունավետության վրա [168]: Երկակի ռեզիստենտության սպասելի աստիճանը՝ կախված յուրաքանչյուր հակաբիոտիկի անհատական ռեզիստենտությունից, ցույց է տրված առցանց լրացուցիչ աղյուսակում S3: Եթե մետրոնիդազոլի ռեզիստենտությունը մնում է կայուն մակարդակի վրա՝ 30-40%-ի միջև, ապա կլարիտրոմիցինի ռեզիստենտությունը պետք է լինի 50% և 40%, որպեսզի բացասաբար անդրադառնա միաժամանակյա բուժման արդյունավետության վրա:

Բարձր կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտությամբ /15-40%/, բայց ցածր կամ միջին մետրոնիդազոլային ռեզիստենտության /<40%/ տարածաշրջաններում /բնորոշ է կենտրոնական և հարավային եվրոպական երկրների մեծ մասին և

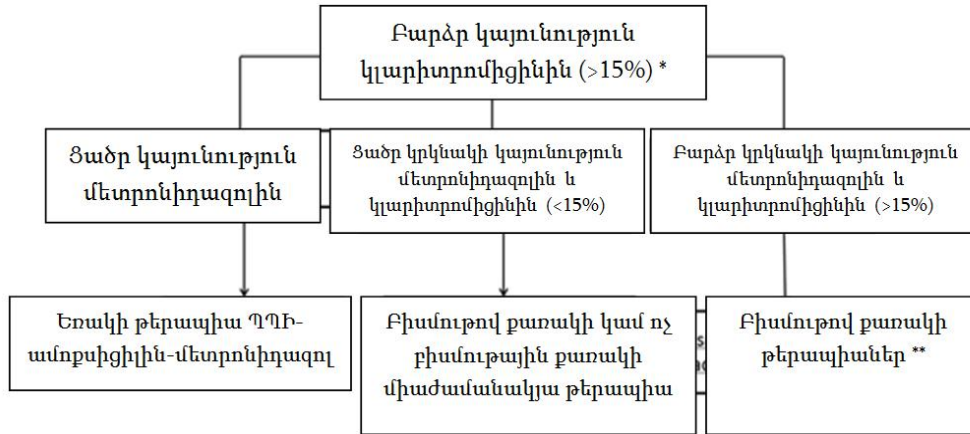
ԱՄՆ-ին/ [164,169] 14-օրյա միաժամանակյա ոչ ԲՔԹ նշանակումը կարող է լինել արդյունավետ այլընտանք [170], քանի որ երկակի ռեզիստենտ շտամների մակարդակը միշտ կլինի <15%: Իսպանիայում [171-174], Հունաստանում [175,176] և Իտալիայում [174,177] վերջերս կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ միաժամանակյա բուժման դեպքում ստացվում է 85%-94% արդյունք: Եվրոպայում, չնայած մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությանը, ԲՔԹ-ն ցուցաբերել է բարձր արդյունավետություն [143]:

Երկակի կլարիտրոմիցինային և մետրոնիդազոլային բարձր ռեզիստենտությամբ />15%/ տարածաշրջաններում բուժման ընտրության եղանակ է ԲՔԹ-ն: Իդեալական կլինի կլարիտրոմիցինից խուսափել և կիրառել այլընտրանքային հակաբիոտիկների զուգակցումներ, որոնց հանդեպ ռեզիստենտությունը պրոբլեմատիկ չէ /օրինակ, ամոքսիցիլին, տետրացիկլին, ֆլուրազոլիդոն, ռիֆաբուտին/ կամ այն կարելի է հաղթահարել՝ բարձրացնելով դեղաչափը, նշանակման միջակայքը և տևողությունը /օրինակ, մետրոնիդազոլ/: Չինաստանում /որտեղ H. Pylori ռեզիստենտությունը կլարիտրոմիցինի հանդեպ գնահատվում է 20-40%, մետրոնիդազոլի նկատմամբ՝ >60%/ [178] մետրոնիդազոլի, ֆտորիսինոլինների և կլարիտրոմիցինի նկատմամբ H. Pylori ռեզիստենտ շտամների դեմ հաջողությամբ փորձարկվել է ՊՊԻ-ից, բիսմութից և ամոքսիցիլինից, տետրացիկլինից, մետրոնիդազոլից կամ ֆլուրազոլիդոնից որևէ երկուսից բաղկացած թերապիան /բուժման արդյունավետությունը >90%/ [179]: Այդ սխեման ներկայումս առաջարկվում է որպես առաջին գծի թերապիա [178]:

Բարձր երկակի կլարիտրոմիցին և մետրոնիդազոլ ռեզիստենտ տարածաշրջաններում, եթե բիսմութը հասանելի չէ, ապա կարելի է կիրառել լևոֆլոքսացին [180], ռիֆաբուտին [181] և բարձր դեղաչափով ՊՊԻ + ամոքսիցիլին [182] սխեմաները: Այդպիսի տարածաշրջաններում, եթե տետրացիկլինը հասանելի չէ, ապա բիսմութ պարունակող ֆլուրազոլիդոն +մետրոնիդազոլ կամ ամոքսիցիլին + մետրոնիդազոլ քառակի սխեման կարող է լինել արդյունավետ [178,179]: Կարելի է կիրառել նաև բիսմութ + եռակի թերապիա /ՊՊԻ, ամոքսիցիլին և կլարիտրոմիցին կամ լևոֆլոքսացին/ [183,184]: Բարձր

կլարիտորմիցինային ռեզիստենտությամբ աշխարհագրական տարածաշրջաններում առաջարկվող թերապևտիկ ալգորիթմը ներկայացված է պատկեր 1-ում:

Պատկեր 1



*- անկախ պոպուլյացիոն ակնկալվող տվյալներից, նախկինում կլարիտրոմիցին և/կամ մետրոնիդազոլ ստացած անձիք պետք է համարվեն կրկնակի կայունության բարձր ռիսկով հիվանդներ

** - եթե բիսմութը հասանելի չէ, պետք է դիտարկել լևոֆլոքսացին, ռիֆաբուտին և բարձր դեղաչափով ՊՊԻ + ամոքսիցիլին սխեմաները: Եթե տետրացիկլինը հասանելի չէ, ապա կարելի է դիտարկել բիսմութ պարունակող քառակի սխեմաներ՝ ֆուրազոլիդոն + մետրոնիդազոլով կամ ամոքսիցիլին + մետրոնիդազոլով

Խորհուրդ 5

ԲԲԹ-ի տևողությունը պետք է երկարացվի մինչև 14 օր, եթե չկան տվյալներ, որոնք ապացուցում են 10-օրյա բուժման տեղային արդյունավետությունը:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարքածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

H. Pylori էռադիկացիայի նպատակով բիսմութը սովորաբար կիրառվում է 7-14 օր: 4763 պացիենտներ ընդգրկող 35 հետազոտությունների մեթավերլուծությամբ ցույց է տրվել, որ H. Pylori էռադիկացիայի նպատակով առանձին կամ հակաբիոտիկների հետ միասին կիրառված բիսմութի աղերն անվնաս են և լավ են տարվում պացիենտի կողմից [185]: Fishbach et al [186] կատարել են մեթավերլուծություն՝ առաջին գծի ԲԲԹ-ի արդյունավետությունը, կողմնակի ազդեցությունները և տանելիությունը ուսումնասիրելու նպատակով: Պարզվել է, որ 1-3, 4 և 7 օր տևողությամբ ԲԲԹ-ն նվազ արդյունավետ է, քան 10-14 օր տևողությանը: 10-14 օր տևողությամբ ՊՊԻ, բիսմութի, մետրոնիդազոլի և տետրացիկլինի կիրառումով ստացվում է >85% էռադիկացիոն արդյունք՝ նույնիսկ մետրոնիդազոլի նկատմամբ բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում:

75 հետազոտություններ ընդգրկող Կոխսբեյն համակարգային վերլուծություն է կատարվել ուսումնասիրելու համար H. Pylori էռադիկացիայի օպտիմալ ռեժիմները [187]: Միայն 6 հետազոտություններում /n=1157/ էին կիրառվել ՊՊԻ + բիսմութ + երկու հակաբիոտիկներ: Հակաբիոտիկների համակցումները ներառում էին տետրացիկլին և մետրոնիդազոլ, ֆուրազոլիդոն և ամոքսիցիլին, և կլարիտրոմիցին և ամոքսիցիլին: Համեմատվել են 14 օրը ընդդեմ 7 օրվա, 10 օրը ընդդեմ 7 օրվա և 14 օրը ընդդեմ 10 օրվա էռադիկացիայի արդյունավետությունը: Համեմատություններից ոչ մեկով հնարավոր չեղավ եզրակացնել, որ տևողության երկարությունը հավաստիորեն բարձրացնում է ԲԲԹ-ի արդյունավետությունը: Սակայն պետք է նշել, որ հետազոտություններում հիվանդների քանակը փոքր էր: 14 և 10 օր տևողությամբ օրը 2 անգամ կիրառված ԲԲԹ-ի արդյունավետությունը և տանելիություն որոշած միակ լայն հետազոտությունը ցույց է տվել, որ H. Pylori էռադիկացիայի աստիճանի տարբերություն 14 օրվա /91.6% / և 10 օրվա /92.6%/ միջև վիճակագրորեն հավաստի չէ [188]: Մետրոնիդազոլի հանդեպ ռեզիստենտության տվյալները հասանելի չէին, բայց նախորդ հետազոտություններով պարզված էր, որ այդ տարածաշրջանում մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը 29% էր [188], իսկ եվրոպական նախորդ բազմակենտրոն հետազոտությունում՝ 30% [164]:

Տարբեր տարածաշրջաններում վերջերս կատարված հետազոտությունը ցույց տվեց, որ 14-օրյա ԲՔԹ-ի արդյունավետությունը $\geq 85\%$ [189-191]: 10-օրյա տևողությամբ կիրառված բիսմութ, մետրոնիդազոլ, տետրացիկլին պարունակող դեղապատիճի + օմեպրազոլի համակցությունը փորձարկած 2 ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել $\geq 90\%$ արդյունավետություն [143,192]: Հետագա հետազոտությունը հայտնում է 93% էռադիկացիոն աստիճանի մասին առաջին զժի անհաջող թերապիայից հետո կիրառելու դեպքում [193]:

Ներկայումս նվազագույնը 10 օրվա տևողության ԲՔԹ-ն համարվում է արդյունավետ՝ այն պայմանով, որ դեղաչափերը բավարար են: Մետրոնիդազոլի հանդեպ ռեզիստենտության բարձր հաճախությամբ տարածաշրջաններում ցանկալի է 14-օրյա տևողությունը [186,194]: Երկշաբաթյա մետրոնիդազոլի կիրառումը կարող է հաղթահարել մետրոնիդազոլի ռեզիստենտության բացասական ազդեցությունը [195]: Կորեական հետազոտությունը ևս վկայում է երկարատև կիրառման որոշ առավելությունների մասին [196-199]:

Խորհուրդ 6

Կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտությունը նվազեցնում է եռակի և հաջորդական թերապիայի արդյունավետությունը, մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը նվազեցնում է հաջորդական թերապիայի արդյունավետությունը և կլարիտրոմիցինային և մետրոնիդազոլային երկակի ռեզիստենտությունը նվազեցնում է միաժամանակյա, հիբրիդ և հաջորդական թերապիայի արդյունավետությունը:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Ներկայումս կլարիտրոմիցին պարունակող և ԲՔԹ բուժման արդյունքը կարելի է կանխատեսել՝ իմանալով կլարիտրոմիցինային և մետրոնիդազոլային ռեզիստենտության աստիճանը [168]: Համարվում է, որ բոլոր ոչ ԲՔԹ սխեմաները ազդում են ավելի լավ, քան եռյակ թերապիան, և ավելի արդյունավետ են

կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության նկատմամբ: Կլարիտրոմիցին ռեզիստենտ շտամների հանդեպ հաջորդական թերապիան ցուցաբերում է ավելի բարձր արդյունք, քան 7-10-օրյա եռյակ թերապիան, բայց առավել չէ 14-օրյա եռյակ թերապիայից [200,201]: Հարկ է նշել, որ հաջորդական թերապիան ցուցաբերում է ավելի ցածր արդյունավետություն կլարիտրոմիցին ռեզիստենտ շտամների դեմ՝ համեմատած հաջորդական թերապիայի հետ, ինչպես ցույց է տրված հանդիպակաժ հետազոտություններում և գրականության վերջին տվյալներով:

Մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը հանդիսանում է հաջորդական թերապիայի արդյունավետության վրա ազդող մեկ այլ կարևորագույն գործոն: Ի տարբերություն կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության, մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը կարելի է մասնակիորեն հաղթահարել, բարձրացնելով դեղաչափը, նշանակման հաճախությունն ու տևողությունը: Հաջորդական թերապիայում մետրոնիդազոլը նշանակվում է 5-7 օր, հիբրիդ թերապիայում՝ 7 օր, միաժամանակյա թերապիայում՝ 14 օր: Մետրոնիդազոլ ռեզիստենտ և կլարիտրոմիցին զգայուն շտամների բուժման դեպքում հաջորդական թերապիան ցուցաբերել է ավելի ցածր արդյունավետություն, քան միաժամանակյա թերապիան, ինչպես ցույց է տրված հանդիպակաժ հետազոտություններում և վերջին գրականական տվյալներով: 14- օրյա եռյակ թերապիայի նկատմամբ 14-օրյա հաջորդական թերապիայի առավելությունը գնահատելու համար Թայվանում կատարված աշխատանքում առաջարկվել է այդ 2 թերապիաների ելքի կանխորոշման մոդել: Այն ենթադրում է, որ հաջորդական թերապիան 14-օրյա եռյակ թերապիայից արդյունավետ է միայն այն դեպքում, երբ մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը <40% [200]: Այս պնդումն ամբողջովին հաստատվել է հետագայում կատարված բազմաթիվ մեթա-վերլուծություններով [201-204], որոնցում ցույց է տրված, որ մետրոնիդազոլային /նաև երկակի/ բարձր կայունության տարածաշրջաններում հաջորդական թերապիան կորցնում է 14-օրյա եռյակ թերապիայի նկատմամբ առավելությունը [200]: Երկակի ռեզիստենտությունը բոլոր ոչ ԲՔԹ արդյունավետության վրա ազդող հիմնական

գործոնն է: Ենթադրվում է, որ հաջորդական, հիբրիդ և միաժամանակյա բուժման արդյունքը միշտ կլինի <90%-ց, երբ երկակի ռեզիստենտ շտամների մակարդակը համապատասխանաբար >5%, >9%, >15% է [168]: H. Pylori երկակի ռեզիստենտ շտամների դեպքում հաջորդական բուժման արդյունավետությունը զգալիորեն ցածր է միաժամանակյա բուժումից: Ինչ վերաբերում է հիբրիդ թերապիային, ապա ներկայումս առկա են քիչ քանակությամբ պացիենտների թվով երկու կլինիկական հետազոտությունների տվյալներ [174,205], որոնք վկայում են, որ բուժումն արդյունավետ է կլարիտրոմիցին զգայուն և մետրոնիդազոլ ռեզիստենտ շտամների նկատմամբ /47/48 - 97%/ և նվազ արդյունավետ է երկակի ռեզիստենտ շտամների նկատմամբ / 2/4 - 50%/ [201]:

Խորհուրդ 7

Ներկայումս միաժամանակյա թերապիան /ՊՊԻ, ամոքսիցիլին, կլարիտրոմիցին և նիտրոմիդազոլ/ համարվում է նախընտրելի ոչ ԲՔԹ, քանի որ այդ դեպքում հակաբիոտիկային ռեզիստենտությունը հաղթահարվում է ամենաարդյունավետ կերպով:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Բոլոր ոչ ԲՔԹ-ները /միաժամանակյա, հիբրիդ, եռյակ և հաջորդական/ զերազանց բուժական արդյունք են դրսևորում H. Pylori հակաբիոտիկների հանդեպ զգայուն շտամների նկատմամբ, բայց ռեզիստենտության տարբեր աստիճանի պոպուլյացիաներում արդյունքը կարող է տարբեր լինել [168]: 3 մեթավերլուծությունները ցույց են տվել, որ հաջորդական և միաժամանակյա թերապան ունեն միանման արդյունավետություն [201,206,207], ինչպես նաև մեկ այլը՝ ենթադրել, որ հիբրիդ թերապիան նվազ արդյունք չի ցուցաբերում [208]: Այս մեթավերլուծությունների տվյալները պետք է դիտարկել մեթոդոլոգիական առանձնահատկությունները հաշվի առնելով: Առաջին մեթավերլուծությունում ներառնված 6 հետազոտություններից 2-ում /33%/ համեմատվել են 5-օրյա միաժամանակյա և 10-օրյա հաջորդական թերապիաները, մինչդեռ երկու եղանակով էլ 14-օրյա տևողությամբ թերապիաները դուրս են մնացել

հետազոտությունից [201]: Երկրորդ մեթա-վերլուծության մեջ 8-ից 3-ում /37%/ 5-օրյա միաժամանակյա թերապիան համեմատվել է 10-օրյա հաջորդական թերապիայի հետ: Երրորդ վերլուծության դեպքում միաժամանակյա բուժման տևողությունը եղել է 5, 7, 10 և 14 օր, իսկ հաջորդական թերապիայի դեպքում՝ 10 և 14 օր [207]: Պետք է նշել, որ ամենամեծ ընտրանքի չափով /n=975/ հետազոտությունը, որն ընդգրկվել էր բոլոր 3 մեթա-վերլուծություններում, համեմատել էր 5-օրյա միաժամանակյա թերապիան 10-օրյա հաջորդականի հետ՝ Լատինական Ամերիկայում, որտեղ կլարիտրոմիցինի և մետրոնիդազոլի հանդեպ կայունությունը բարձր է [209]: Ավելին, մեթա-վերլուծությունները մշտապես ցույց են տվել, որ միաժամանակյա բուժման արդյունավետությունը կախված է տևողությունից [210,211]: Բուժման նույն ժամկետների դեպքում միաժամանակյա թերապիայի արդյունավետությունը բարձր է հաջորդական բուժման արդյունավետությունից:

Հաջորդական թերապիան բարդ է իրականացնել և դրա ընթացքում հարկ է փոխել հակաբիոտիկը, ինչը կարող է շփոթեցնել պացիենտին: Հաջորդական թերապիան ավելի հասկանալի է պացիենտի համար և նրան ավելի հեշտ է այն կատարել, իսկ տանելիությունը նույնն է, ինչ ստանդարտ եռյակ թերապիայի դեպքում:

Հիբրիդային թերապիայի վերաբերյալ տվյալները քիչ են: Լավ արդյունքներ են ստացվել Իսպանիայում, Իրանում և Թայվանում [171,174,205,212,213], սակայն անբավարար արդյունքներ՝ Իտալիայում և Կորեայում [177,214-216], հավանաբար, ռեզիստենտության տարածվածության աշխարհագրական տարբերությունների պատճառով:

Խորհուրդ 8

Ոչ ԲՔԹ -ի/միաժամանակյա թերապիայի/ առաջարկվող տևողությունը 14 օր է, եթե չի ապացուցվել 10-օրյա թերապիայի տեղային արդյունավետությունը:

Ապացուցողական աստիճան՝ շատ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Եվրոպայում և Ճապոնիայում նախկինում կատարված հետազոտություններով ենթադրվել էր, որ 3-5 օրյա կարճ տևողությամբ բուժումը ՊՊԻ-ով և 3 հակաբիոտիկներով կարող է հանգեցնել բավարար բուժական արդյունքի [217]: 9 հետազոտություն ընդգրկած առաջին մեթա-վերլուծությունը վկայել է, որ որոշ դեպքերում շատ կարճ բուժման տևողությամբ հնարավոր է ստանալ գերազանց արդյունք, սակայն բուժման տևողությունը գնալով դառնում է նկատելի փոփոխական:

Gisbert և McNichol 55 հետազոտություն /n=6906/ ընդգրկող մեթա-վերլուծությամբ չեն գտել հստակ ապացույց, որ ավելի երկար բուժումը տալիս է ավելի բարձր էռադիկացիայի արդյունք: Սակայն բազմաթիվ Ռ-ՎՓ նույն ընթացակարգով համեմատել են միաժամանակյա բուժման տարբեր տևողությունները և ցույց են տվել, որ երկարատև թերապիան ավելի արդյունավետ է [215,218-220]: Ավելին՝ 5-օրյա բուժման դեպքում սուբօպտիմալ արդյունքներ են ստացվել Լատինական Ամերիկայում /73.5%/ [209] և Հարավային Կորեայում /58.6%/ [221], բայց նաև 14-օրյա թերապիայի դեպքում նման տվյալներ են ստացվել Թուրքիայում /75%/ [222] և Հարավային Կորեայում /80.8%/ [223]: Այսպիսի ցածր տվյալները վերագրվել են այդ շրջաններում կլարիտրոմիցինային և հատկապես մետրոնիդազոլային բարձր ռեզիստենտությանը [168,170]: Վերջերս կատարված հետազոտություններում համեմատվել են ստանդարտ և այսպես կոչված օպտիմիզացված /էզոմեպրազոլի բարձր դեղաչափ՝40 մգ օրը 2 անգամ և 14-օրյա տևողություն/ միաժամանակյա թերապիայի արդյունավետությունն ու տանելիությունը: Օպտիմիզացված ռեժիմը եղել է ավելի արդյունավետ /91% ընդդեմ 86%/ [224]: Չնայած կողմնակի ազդեցություններն ավելի շատ են ի հայտ եկել օպտիմիզացված բուժման ժամանակ, դրանք առավելապես եղել են թույլ արտահայտված և բացասաբար չեն ազդել կոմպլայենսի վրա:

Մեկ այլ բազմակենտրոն՝ OPTRICON հետազոտությունում [172] հեղինակները համեմատել են 14-օրյա տևողությամբ երկու օպտիմիզացված եռյակ և միաժամանակյա թերապիաների արդյունավետությունը և անվտանգությունը /կիրառվել է 40մգ էզոմեպրազոլ օրը 2 անգամ/: Օպտիմիզացված միաժամանակյա բուժմամբ ստացվել է հավաստի բարձր էռադիկացիոն աստիճան: Կողմնակի ազդեցությունները հավաստիորեն ավելի հաճախ էին միաժամանակյա բուժման դեպքում, բայց ամբողջական կոմպլայենսը երկու խմբերում էլ միանման էր:

Խորհուրդ 9

Ցածր կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության տարածաշրջաններում եռյակ թերապիան առաջարկվում է որպես առաջին գծի էմպիրիկ բուժում: ԲՔԹ-ն հանդիսանում է այլընտրանք:

Ապացուցողական աստիճան՝ բարձր . Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Այդ շրջաններում ստանդարտ ՊՊԻ-կլարիտրոմիցին պարունակող սխեման դեռևս առաջարկվում է որպես առաջին գծի բուժում: ԲՔԹ-ն համարվում է առաջին գծի այլընտրանք:

Խորհուրդ 10

Օրական երկու անգամ բարձր դեղաչափով նշանակված ՊՊԻ-ն բարձրացնում է եռյակ թերապիայի արդյունավետությունը: Էզոմեպրազոլն ու ռաբեպրազոլը կարող են նախընտրելի լինել Եվրոպայում և Հյուսիսային Ամերիկայում, որտեղ ՊՊԻ արագ մետաբոլիզացնողների քանակը շատ է:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Ամենայն հավանականությամբ, ստամոքսի ցածր թթվայնության դեպքում /pH 3-6/ H. Pylori-ն գտնվում է ոչ ռեպլիկատիվ վիճակում: pH բարձրացման դեպքում բակտերիան անցնում է ռեպլիկատիվ փուլի և ընկալունակ է դառնում ամոքսիցիլինի և կլարիտրոմիցինի նկատմամբ [225]: ՊՊԻ դերը հաստատվել է

բազմաթիվ մեթա-վերլուծությունների տվյալներով, որոնցում կլարիտրոմիցին և ամոքսիցիլին կամ մետրոնիդազոլ պարունակող եռյակ սխեմաներում ՊՊԻ օրական երկու անգամ դեղաչափով կիրառումը հավաստիորեն բարձրացնում է բուժման արդյունավետությունը՝ համեմատած օրական մեկ անգամ դեղաչափի հետ [226-228]:

ՊՊԻ նկատմամբ պատասխանը խստորեն որոշվում է դեղը մետաբոլիզացնելու պացիենտի ունակությամբ, ինչն էլ պայմանավորված է ցիտոքրոմ 2C19-ի և MDR-ի պոլիմորֆիզմներով: Այդ պոլիմորֆիզմները կարող են ազդել բուժման արդյունավետության վրա: ՊՊԻ բարձր դեղաչափերը, որոնք համապատասխան կերպով հսկողության տակ են պահում ստամոքսահյութի pH մակարդակը, կարող են որոշիչ լինել արագ մետաբոլիզացնողների մոտ էռադիկացիայի համար: Կովկասյան սուբյեկտների մոտ արագ մետաբոլիզացնողների տեսակարար կշիռը ավելի բարձր է /56-81%, քան ասիական, մասնավորապես՝ ճապոնական, ազգաբնակչության մոտ [170,229-233]: Որոշ հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ օմեպրազոլ և լանզոպրազոլ պարունակող եռյակ թերապիայի արդյունավետությունը կախված է CYP2C19 պոլիմորֆիզմից, մինչդեռ ռաբեպրազոլ և էզոմեպրազոլ պարունակող ռեժիմներում կախվածություն չկա: Ենթադրվում է, որ ռաբեպրազոլն ամենաքիչն է կախված CYP2C19 պոլիմորֆիզմից, քանի որ առավելապես մետաբոլիզացվում է ոչ ֆերմենտատիվ եղանակով: Էզոմեպրազոլն ու ռաբեպրազոլը հանգեցնում են ավելի լավ էռադիկացիայի աստիճանի, հատկապես էզոմեպրազոլը 40 մգ օրը 2 անգամ, մինչդեռ 10 կամ 20 մգ ռաբեպրազոլը, օրը 2 անգամ, ցուցաբերում է առաջին սերնդի ՊՊԻ-երի հետ համադրելի արդյունք [234-239]:

Խորհուրդ 11

ՊՊԻ-կլարիտրոմիցինի վրա հիմնված թերապիայի տևողությունը պետք է լինի 14 օր, եթե չի ապացուցվել ավելի կարճ թերապիայի տեղային արդյունավետությունը:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ խիստ

Ներկայումս հրապարակվել են նույնանման արդյունքներով մի քանի մեթավերլուծություններ [187,240-242], որտեղ ցույց է տրված, որ 14-օրյա եռյակ թերապիան բարձրացնում է էռադիկացիյի արդյունավետությունը՝ համեմատած 7 օրվա հետ: 10-օրյա թերապիան ևս առավել է 7-օրյայի նկատմամբ: Բոլոր մեթահետազոտություններում 14-օրյա ռեժիմն արդյունավետ էր 10-օրյայի նկատմամբ, մինչդեռ կողմնակի ազդեցությունների առումով տարբերություն չկար: Ի վերջո, նշանակման օրերի քանակը կախված է յուրաքանչյուր տարածաշրջանում բժշկի որոշումից, որը պետք է հաշվի առնի տեղային արդյունավետությունը, կողմնակի ազդեցությունների տանելիությունը և բուժման արժեքը: Կլարիտրոմիցինի երկարատև օգտագործման դեպքում պետք է հաշվի առնել սիրտանոթային համակարգի վրա ազդեցությունը [243]: Ընդհանրապես, թերապիայի կարճ տևողությունը կարելի է կիրառել միայն այն շրջաններում, որտեղ այն ցուցադրել է նույնքան բարձր արդյունավետություն, ինչքան երկար տևողությունը [244]:

Խորհուրդ 12

ԲԲԹ-ի անհաջողությունից հետո կարելի է առաջարկել ֆտորքինոլոն պարունակող եռակի կամ քառակի սխեմաներ: Քինոլոնների նկատմամբ բարձր ռեզիստենտության դեպքում կարելի է կիրառել բիսմուֆի համակցությունն այլ հակաբիոտիկների հետ կամ ռիֆաբուտին:

Ապացուցողական աստիճան՝ շատ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Տեսականորեն, ԲԲԹ-ի անհաջողությունից հետո կարող է կիրառվել ցանկացած սխեմա, ներառյալ նույն ԲԲԹ սխեման՝ ավելի երկար տևողությամբ ու մետրոնիդազոլի ավելի բարձր դեղաչափով: Այնուամենայնիվ, ավելի խելամիտ կլինի երբեք չկիրառել նույն՝ անհաջողության մատնված բուժման սխեման: Երկու

անգամ անհաջողության մատնված բուժման դեպքում, որոնցից երկրորդում կիրառվել է ԲՔԹ, երրորդ գծի՝ ՊՊԻ ամոքսիցիլին և լևոֆլոքսացին պարունակող թերապիաի արդյունավետության գնահատման հետազոտությունների տվյալները ներկայացված են առցանց Աղյուսակ S11-ում [245-248]: Կորեայում ԲՔԹ-ի անհաջողությունից հետո մոքսիֆլոքսացինով եռյակ թերապիան 28 պացիենտներից 67%-ի մոտ եղել է արդյունավետ [249]: Չինական հետազոտությունում, որպես առաջին գծի թերապիա կատարված, բիսմութային բուժումն արդյունավետ է եղել 99% դեպքերում, իսկ անհաջողության մատնված երկու պացիենտների մոտ էլ հաջորդական թերապիան է եղել արդյունավետ [250]: ԲՔԹ անհաջողությունից հետո որպես երկրորդ գծի թերապիա ցանկալի չէ կիրառել կլարիտրոմիցին պարունակող բուժումը, քանի որ բիսմութային թերապիան առաջարկվում է որպես առաջին գծի բուժում՝ կլարիտրոմիցինային բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում: Հայտնի է, որ լևոֆլոքսացին հիմնված թերապիան արդյունավետ է կլարիտրոմիցինային թերապիայի անհաջողությունից հետո [251,252], և այս սխեման պետք է նաև առաջարկել՝ բիսմութ պարունակող քառակի թերապիայի անհաջողությունից հետո:

Խորհուրդ 13

ՊՊԻ-ամոքսիցիլին-կլարիտրոմիցին եռյակ թերապիայի անհաջողությունից հետո, որպես երկրորդ գծի թերապիա առաջարկվում է ԲՔԹ-ն կամ ֆտորքինոլոն պարունակող եռյակ կամ քառյակ թերապիան:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Եռյակ թերապիայի անհաջողությունից հետո պետք է ենթադրել առաջնային կամ ձեռք բերված կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության առկայությունը, հետևաբար, նույն ռեժիմի կիրառումն անհրաժեշտ է բացառել: Իսկապես, ութ հետազոտությունների վերլուծությամբ հայտնաբերվել է շատ ցածր էռադիկացիոն աստիճան /46%/, երբ կրկնվել է կլարիտրոմիցին հիմնված

թերապիան [253]: Այդ դեպքում Մասստրիխտ 4-ը առաջարկում էր կիրառել կամ ԲԲԹ, կամ լնֆլոքսացին հիմնված եռյակ թերապիա, հիմնվելով նախորդ մեթավերլուծություններում այդ երկու սխեմաների ցուցաբերած հավասար արդյունավետության վրա [251,252,254]: Վերջերս կատարված մեթավերլուծությամբ այդ տեսակետը սատարվում է [253]: Ավելին՝ առաջին գծի եռյակ թերապիայի անհաջողությունից հետո լնֆլոքսացին-ամոքսիցիլին-ՊՊԻ եռյակ թերապիան և ԲԲԹ-ն ցուցաբերել են միանման արդյունավետություն՝ համապատասխանաբար 76% և 78%: Սակայն կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունը պակաս էր լնֆլոքսացինային սխեմայի դեպքում [255]: Ենթախմբերի վերլուծությունը ցույց է տվել, որ օրական 500 մգ /կամ օրը 1 անգամ, կամ 250 մգ օրը 2 անգամ/ և 1000 մգ /500 մգ օրը 2 անգամ/ լնֆլոքսացինի դեպքում էռադիկացիայի աստիճանը նույնն է, ինչը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ցածր դեղաչափը գերադասելի է [255]: Սակայն վերջերս արձանագրվում է լնֆլոքսացին ռեզիստենտ շտամների տեսակարար կշռի աճ, և դա կարող է ազդել լնֆլոքսացինային սխեմաների արդյունավետության վրա [256]: Այսիպիսով՝ ԲԲԹ-ն շարունակում է հանդիսանալ երկրորդ գծի վավեր էռադիկացիոն թերապիա, հատկապես ֆտորքինոլոնների նկատմամբ բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում: Որպես երկրորդ շարքի բուժում, 14-օրյա ԲԲԹ-ն ավելի արդյունավետ է, քան 7-օրյա թերապիան [257]:

Վերջին շրջանում ստացված տվյալները ենթադրում են, որ եռյակ թերապիայի անհաջողության դեպքում 14 օր տևողությամբ բիսմութ և լնֆլոքսացին կոմբինացված թերապիան հանդիսանում է արդյունավետ $\geq 90\%$, պարզ և անվտանգ երկրորդ շարքի սխեմա [258]:

ՊՊԻ-ամոքսիցիլին-մետրոնիդազոլ սխեմաները ցուցաբերել են 87% էռադիկացիայի աստիճան: Ավելին, այդ հետազոտություններում ընդգրկված են եղել այն դեպքերը, երբ այդ սխեման նշասկվել է օրը 3 անգամ կիրառման ձևով, ինչը կարող է բացատրել բուժման այդպիսի բարձր արդյունքը, նույնիսկ կարճատև ռեժիմների դեպքում [253]: Սակայն դեռևս չկան այդ ռեժիմը ԲԲԹ-ի հետ համեմատող հետազոտություններ, և կան միայն երկու փոքր

հետազոտություններ, որտեղ այդ սխեման համեմատվել է ՊՊԻ-լնֆլոքսացին-ամոքսիցիլին եռյակ սխեմաների հետ [259,260]:

Խորհուրդ 14

Ոչ ԲՔԹ-ի անհաջողությունից հետո առաջարկվում է կիրառել կամ ԲՔԹ, կամ լնֆլոքսացին պարունակող եռյակ կամ քառյակ թերապիա:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարժածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Ոչ ԲՔԹ-ի անարդյունավետությունից հետո արդյունավետ երկրորդ գծի բուժում առաջարկելու համար կատարվել է համակարգային ակնարկ և մեթավերլուծություն: Ընտրվել են 16 հետազոտություններ. 7-ում բուժման են ենթարկվել պացիենտներ՝ միաժամանակյա թերապիայի անհաջողությունից հետո, 15-ում՝ հաջորդականի անհաջողությունից հետո, և մեկում՝ հիբրիդ թերապիայի անհաջողությունից հետո: Հետազոտությունների մեծ մասն այդ դեպքերում ապացուցում են լնֆլոքսացինային եռյակ թերապիայի արդյունավետությունը /78%՝ 201 պացիենտների մոտ/ [176,177,261-264]: Այդ եռյակ թերապիան համանման արդյունավետ էր և՛ հաջորդական /81%/ , և՛ միաժամանակյա բուժման /78%/ անարդյունավետությունից հետո: Միայն մեկ հետազոտությունում է դիտարկվել հիբրիդ թերապիայի անհաջողությունից հետո լնֆլոքսացինային թերապիայով արդյունավետությունը, և այն կազմել է 50%: Այս բուժման տոլերանտությունն ընդունելի է. 4 հիվանդներ դադարեցրել են բուժումը՝ կողմնակի ազդեցությունների պատճառով:

Որոշ հետազոտողներ նախորդ ոչ ԲՔԹ-ի անարդյունավետության դեպքում կիրառված սխեմայում լնֆլոքսացինի փոխարեն օգտագործել են մոքսիֆլոքսացին և ստացել են 71% արդյունավետություն [249,265,266]: Այս տվյալները պետք է մեկնաբանվեն զգուշորեն՝ հետազոտությունների բնութագրի և տվյալների հետերոգենության տեսանկյունից:

Լնֆլոքսացինի վրա հիմնված հիմնված թերապիայի կարևոր թերություն է, որ այն նվազ արդյունավետ է լնֆլոքսացինի նկատմամբ բարձր

նեզիստենտության տարածաշրջաններում [267,268]: Բիսմութը հակաբիոտիկների հետ ունի սիներգիկ ազդեցություն և հաղթահարում է կլարիտրոմիցինային և լևոֆլոքսացինային նեզիստենտությունը [269,270]: Բիսմութի ավելացմամբ քառյակ սխեմաները /ՊՊի, բիսմութ, ամոքսիցիլին, լևոֆլոքսացին/ ցուցաբերել են հուսադրող արդյունքներ [270-273]: Պատահական կերպով բաշխված /ռանդոմիզացված/ պացիենտների մոտ, ովքեր 14 օր ստացել են ՊՊի, ամոքսիցիլին, լևոֆլոքսացին բիսմութով կամ առանց բիսմութի, էռադիկացիայի աստիճանը թեթևակիորեն բարձր է եղել բիսմութ ստացողների խմբում /87% և 83%/, բայց լևոֆլոքսացին նեզիստենտ շտամների դեպքում բիսմութի խմբում էռադիկացիայի աստիճանը դեռևս համեմատաբար ավելի բարձր էր /71% և ընդամենը 37%/ [270]: Անհաջող էռադիկացիայից հետո, երբ որպես երկրորդ գծի թերապիա 14 օր կիրառվել է էզոմեպրազոլ, բիսմութ, ամոքսիցիլին և լևոֆլոքսացին, ստացվել են բուժման նմանատիպ արդյունքներ [258]: Այսպիսով, լևոֆլոքսացին/բիսմութ պարունակող քառակի սխեման համարվում է հուսադրող երկրորդ գծի թերապիա՝ ոչ միայն նախորդիվ անհաջողության մատնված եռյակ թերապիայից, այլ նաև ոչ բիսմութային քառակի՝ հաջորդական կամ միաժամանակյա անհաջող թերապիայից հետո: Ոչ ԲՔԹ-ի անհաջողությունից հետո դասական ԲՔԹ-ն ևս արդյունավետ է: Բուժման այլ տարբերակների վերաբերյալ կուտակված փորձը շատ փոքր է [200,274,275]:

Խորհուրդ 15

Երկրորդ գծի թերապիայի անհաջողությունից հետո բուժման արդյունավետությունն ուղղորդելու համար խորհուրդ է տրվում կատարել ցանքս՝ հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունության որոշումով, կամ էլ զենոտիպային կայունության մոլեկուլային որոշում:

Ապացուցողական աստիճան՝ շար ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Երկրորդ գծի թերապիայի անհաջողության դեպքում, եթե հնարավոր է, պետք է իրականացնել ՀՄՁԹ: Եռյակ թերապիայի արդյունավետության վրա մեծ բացասական ազդեցություն ունի կլարիտրոմիցինի, լևոֆլոքսացինի և

ռիֆաբուտինի նկատմամբ ռեզիստենտությունը: Մետրոնիդազոլի նկատմամբ ռեզիստենտությունն ունի ավելի քիչ նշանակալի բացասական ազդեցություն: Զգայնությամբ առաջնորդվող առաջին գծի եռյակ թերապիան առավել արդյունավետ է, քան էմպիրիկ եռյակ թերապիան [139,276]: Համակարգային վերլուծությամբ պարզվել է, որ երկրորդ գծի թերապիայի պարագայում անհատականացված բուժման առավելությունն անորոշ է, իսկ երրորդ գծի թերապիայի համար չկան համեմատական տվյալներ: Այս հետազոտությունների մեծ մասում որոշվել է միայն կլարիտրոմիցինային զգայնությունը:

Չկան էմպիրիկ և զգայնության վրա հիմնված հաջորդական թերապիաների համեմատական տվյալներ: Սակայն հրապարակվել են տվյալներ գենոտիպային կայունության վրա հիմնված հաջորդական թերապիայի օպտիմալ արդյունավետության մասին՝ որպես ռեֆրակտեր *H. Pylori* վարակի երրորդ շարքի թերապիայի [277]:

Ոչ ԲՔԹ-ն զգալի ազդեցություն ունի երկակի ռեզիստենտության վրա [176]: Բարձր կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտության տարածաշրջաններում զգայունությամբ ուղղորդված եռյակ թերապիան ավելի լավ արդյունք է ցույց տվել, քան էմպիրիկ միաժամանակյա թերապիան [278]: ԲՔԹ-ն ամենաքիչն է կախված հակաբիոտիկային ռեզիստենտությունից: Տետրացիկլինային ռեզիստենտությունը շատ հազվադեպ է հանդիպում և չի սպասվում, որ կզարգանա՝ չնայած բուժման անհաջողությանը: Մետրոնիդազոլային ռեզիստենտությունը չի նվազեցնում էռադիկացիայի աստիճանը [143,192,279]:

խորհուրդ 16

Առաջին շարքի /կլարիտրոմիցինի վրա հիմնված/ և երկրորդ շարքի /ԲՔԹ/ անհաջողությունից հետո խորհուրդ է տրվում կիրառել ֆտորքինոլոն պարունակող սխեմաներ: Ֆտորքինոլոնների նկատմամբ բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում խորհուրդ է տրվում կիրառել բիսմութի համակցությունը տարբեր հակաբիոտիկների կամ ռիֆաբուտինի հետ:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարժածր. Խորհրդի մակարդակը՝ ցածր

Այս սցենարը արտացոլում է Մասստրիխտ 4-ում առաջարկված մոտեցումներն առաջին և երկրորդ գծերի թերապիայի վերաբերյալ: Մեկ հետազոտություն փորձարկել էր այդ մոտեցումը և որպես երրորդ գծի թերապիա օգտագործվել է լևոֆլոքսացին հիմնված բուժումը: Դա հանգեցրել է H. Pylori էռադիկացիայի բարձր կունույատիվ աստիճանի [247]: Տարբեր հետազոտություններով ապացուցվել է, որ առաջին և երկրորդ գծերի անհաջողության դեպքում ՊՊԻ, ամոքսիցիլին, լևոֆլոքսացին համակցությունը ունի բարձր թերապևտիկ արդյունավետություն [245,247,251,252]: Սակայն լևոֆլոքսացինի նկատմամբ ռեզիստենտության բարձրացմամբ պայմանավորված՝ պետք է հաշվի առնվի ռեզիստենտ շտամների բաղադրամասը [280]: Ֆտորքինոլինների նկատմամբ բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում ռիֆաբուտին պարունակող սխեմաները հավանաբար հանդիսանում են ավելի լավ թերապևտիկ տարբերակ [281]:

Խորհուրդ 17

Առաջին գծի /եռակի կամ ոչ ԲՔԹ/ և երկրորդ գծի /լևոֆլոքսացին պարունակող/ թերապիայի անհաջողության դեպքում խորհուրդ է տրվում կիրառել ԲՔԹ:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարժածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Նախկինում անհաջող բուժված պացիենտների մոտ ԲՔԹ-ն դրսևորում է էռադիկացիայի բարձր աստիճան և հանդիսանում է “փրկության” թերապիայի համար արդյունավետ տարբերակ [143,193,282,283]: Ավելին՝ ԲՔԹ-ի արդյունավետության վրա չի ազդում կլարիտրոմիցինային և լևոֆլոքսացինային ռեզիստենտությունը [284]:

Խորհուրդ 18

Առաջին գծի ԲՔԹ և երկրորդ գծի լնֆլորբսացին պարունակող բուժման անարդյունավետության դեպքում խորհուրդ է տրվում կիրառել կլարիտրոմիցին հիմնված եռակի կամ քառակի թերապիա: Մեկ այլ մոտեցում կարող է լինել բիսմութի համակցությունը տարբեր հակաբիոտիկների հետ:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարք ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Այդ սցենարի դեպքում նախկինում չպետք է կիրառված լինի կլարիտրոմիցին: Հետևաբար, կլարիտրոմիցինի վրա հիմնված եռակի թերապիան /կլարիտրոմիցինի նկատմամբ ցածր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում/ կամ ոչ ԲՔԹ-ն / կլարիտրոմիցինային բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում/ արդյունավետ մոտեցումներ են: Մեկ այլ մոտեցում է՝ բիսմութ + նախկինում չօգտագործված երկու հակաբիոտիկներ [191]:

Խորհուրդ 19

Ցածր կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտությամբ տարածաշրջաններում պենիցիլինի հանդեպ ալերգիա ունեցող պացիենտներին կարելի է նշանակել ՊՊի-կլարիտրոմիցին-մետրոնիդազոլ համակցություն: Բարձր կլարիտրոմիցինային ռեզիստենտությամբ տարածաշրջաններում նախընտրելի է ԲՔԹ-ն:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարք ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Պացիենտների միայն մի փոքր տոկոսը, որոնք նշում են ալերգիա պենիցիլինի նկատմամբ, ունեն իմուն միջնորդավորված գերզգայնության ապացույցներ: Ալերգիայի հանդեպ բացասական թեստերը թույլ են տալիս օգտագործել պենիցիլինը որպես առաջին շարքի բուժում՝ անհրաժեշտության

դեպքում, որպեսզի այսպիսի հիվանդները չզրկվեն լավագույն թերապիայի հնարավորությունից [285-288]: Անոքսիցիլինի փոխարինումը մետրոնիդազոլով արդյունավետ տարբերակ չէ՝ երկակի կայունության պատճառով [289,290]:

Պենիցիլինի նկատմամբ ապացուցված ալերգիա ունեցող պացիենտների մոտ արդյունավետ է եղել 10 օրյա տևողությամբ ՊՊԻ-տետրացիկլին-մետրոնիդազոլ սխեման [291,292]: Այս սխեման ավելի արդյունավետ է բիսմութի ավելացման դեպքում և կարող է պենիցիլինի նկատմամբ ալերգիայի դեպքում լինել առաջին գծի թերապիայի այլընտրանք /հատկապես մետրոնիդազոլի և/կամ կլարիտրոմիցինի նկատմամբ բարձր ռեզիստենտության տարածաշրջաններում/ [293]: Նախկինում ՊՊԻ, մետրոնիդազոլ, կլարիտրոմիցին ստացած և անհաջողության մատնված դեպքերում դասական ԲԲԹ-ն կամ մոդիֆիկացված քառակի բիսմութային սխեմաները /ՊՊԻ-տետրացիկլին-ֆուրազոլիդոն-բիսմութ/ կարող են լինել շատ արդյունավետ [193,294]:

Խորհուրդ 20

Փրկության ռեժիմ. Պենիցիլինային ալերգիայի դեպքում ֆտորքինոլոնային սխեման կարող է լինել երկրորդ գծի փրկության էմպիրիկ տարբերակ:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարժ. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Տարբեր համակցություններով ֆտորքինոլոնային ռեժիմներն արդյունավետ են [242,293], սակայն քինոլոնների նկատմամբ շատ հեշտ է առաջանում ռեզիստենտություն և այն երկրներում, որտեղ քինոլոնները լայնորեն են կիրառվում, ռեզիստենտության աստիճանը հարաբերականորեն բարձր է [294]: Ճապոնիայում հաջողությամբ կիրառվել է սիտաֆլոքսացին հիմնված ռեժիմը [295,296]:

Կանխարգելում / հանրային առողջություն

Խորհուրդ 1

H. Pylori-ն համարվում է ստամոքսի քաղցկեղի գլխավոր էթիոլոգիական գործոն:

Ապացուցողական աստիճան՝ 1a. Խորհրդի մակարդակը՝ A

Այս պնդումը ներկայումս առանց կասկածի հաստատված է տարբեր ապացույցներով՝ ներառյալ համաճարակաբանական, մոլեկուլային հետազոտությունները, կենդանիների վրա աշխատանքները և մարդկանց մոտ էռադիկացիոն հետազոտությունները, որոնք ցույց են տվել, որ էռադիկացիոն բուժում ստացածների մոտ նվազած է ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդացածությունը: Չնայած նրան, որ Էպշտեյն-Բարի վիրուսը և այլ հազվադեպ պատճառներ /այդ թվում ժառանգական/ կարող են առաջացնել քաղցկեղ՝ համաշխարհային դեպքերի փոքր տոկոսում, ընդունված է, որ առնվազն 90% դեպքերում ստամոքսի քաղցկեղը պայմանավորված է H. Pylori-ով: Դա վերաբերում է քաղցկեղի և՛ դիֆուզ, և՛ ինտեստինալ տիպերին [297-302]:

Խորհուրդ 2

H. Pylori վարակը հանդիսանում է նաև ստամոքսի պրոքսիմալ քաղցկեղի /ՍՊՔ/ ռիսկի գործոն, եթե էզոֆագեալ և անցողիկ հատվածի ադենոկարցինոման համապատասխան կերպով բացառվել է:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2c. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Սկզբնական շրջանի համաճարակաբանական աշխատանքներում, որոնք գնահատել են H. Pylori ռիսկը ստամոքսի քաղցկեղի առաջացման ախտընթացում, հիմնական ուշադրությունը դարձվել է դիստալ ստամոքսային քաղցկեղին /ոչ կարդիալ ստամոքսի քաղցկեղ, ՈԿՍՔ/ [303,304]:

Գրեթե բոլոր համաճարակաբանական հաղորդագրություններում անտեսվում է ՍՊՔ և ՈԿՍՔ միջև ավանդական տարբերակումը, ինչպես նաև կերակրափող-ստամոքսային անցման գոտում կամ դրանից պրոքսիմալ ծագող ադենոկարցինոմայի տարբերակումը կարդիալ հատվածի լորձաթաղանթից ծագող ուռուցքից: Հետևաբար, այդ հետազոտությունները չեն անդրադառնում տարբերությանը՝ Բարետի քաղցկեղի, իսկական անցման գոտու ստամոքսի քաղցկեղի և ՍՊՔ միջև: Այսպիսի տարբերակումը կատարվել է միայն թվով շատ փոքր հետազոտություններում: Այն աշխատանքներում, որտեղ նշվել է ՍՊՔ իրական ծագման աղբյուրը, *H. Pylori* հաճախությունը եղել է նույնը, ինչ ՈԿՍՔ դեպքերում [305-307]: Հետևաբար, *H. Pylori*-ն բոլոր տեղակայումների ստամոքսի ադենոկարցինոմայի հիմնական ռիսկի գործոնն է:

Խորհուրդ 3

***H. Pylori* էռադիկացիան նվազեցնում է ստամոքսի քաղցկեղի զարգացման ռիսկը:**

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ միջին

Չնայած, որ կոհորտային հետազոտություններով հաստատապես ապացուցել են, որ *H. Pylori* –ն հանդիսանում է ստամոքսի քաղցկեղի կարևորագույն ռիսկի գործոն, ապացույցները, որ *H. Pylori* –ի էռադիկացիայից հետո ռիսկը նվազում է, հիմնված են դեռևս երկու ռանդոմիզացված հետազոտությունների վրա [301,308]: Ամենավերջին մեթա-վերլուծության տվյալները ցույց են տալիս, որ հիվանդացածության հարաբերությունը =0.53 (CI 0.44-0.64): Էռադիկացիան հավաստի բարենպաստ ազդեցություն է ունենում անախտանշանային վարակվածների և վաղ ստամոքսային քաղցկեղի էնդոսկոպիկ ռեզեկցիայի ենթարկված պացիենտների մոտ [309]: Ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկի ամբողջական նվազումը կարող է գնահատվել 34%: Մի քանի հետազոտություններ են ներկայումս կատարվում Չինաստանում, Մեծ Բրիտանիայում և Կորեայում, այդ թվում մեկը՝ 184786 մասնակիցներ ներառող, որոնցով կստացվեն ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելման նպատակով *H. Pylori*

էռադիկացիայի առավելությունների և հնարավոր կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ ավելի վստահելի տվյալներ [310,311]:

Խորհուրդ 4

Շրջակա միջավայրի պայմանների ազդեցությունը ստորադաս է H. Pylori –ի ինֆեկցիայի արդյունքի նկատմամբ:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2a. Խորհրդի մակարդակը՝ A

Չնայած, Քաղցկեղի Հետազոտման Միջազգային Գործակալության մենագրությունները H. Pylori-ն դասակարգում են որպես ՈԿՍՔ առաջացնող առաջին կարգի քաղցկեղածին [312], տարբեր հեղինակներ համարել են, որ H. Pylori-ն հանդիսանում է անհրաժեշտ, բայց ոչ բավարար պատճառ [313]: Դեպք-ստուգիչ հետազոտությունները, որոնք իրականացվել են՝ հաշվի առնելով այն դիտարկումները, որ մանրէն կամ դրա մարկերները ստամոքսից կարող են վերանալ ծանր ատրոֆիայի դեպքում, հաստատել են H. Pylori –ի ներկա կամ նախորդող առկայությունը՝ գրեթե բոլոր ՈԿՍՔ դեպքերում: Կոհորտային հետազոտությունները ևս փաստել են H. Pylori-ով վարակվածությունը դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում: Ճապոնական կոհորտ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ քաղցկեղի բոլոր դեպքերը զարգացել են H. Pylori-դրական պացիենտների մոտ, և ոչ մի դեպք՝ H. Pylori-բացասականի [314]: Վերջերս Eurogast-EPIC կոհորտ հետազոտության կրկնակի վերլուծություն է կատարվել: Հետազոտությունը 10 եվրոպական երկրների 40-65 տարեկան 500000 սուբյեկտների շարունակական հսկողություն է իրականացրել: Մինչ փստորոշման պահը, H. Pylori վարակի հետ շփվելու փաստը ստուգվել է Վեստերն բլոտ եղանակով: Պարզվել է, որ քաղցկեղի դեպքերի 93.2%-ը դրական է, մինչդեռ ստուգիչ խմբում 58.9%-ն է դրական [315]: Այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են կերակրի աղի մեծ քանակությամբ օգտագործելը, ծխելը, ունենին H. Pylori ազդեցությունը միայն մի փոքր բարձրացնող արդյունք: Եվրոպայում և Ավստրալիայում կատարված երեք կոհորտ հետազոտությունների վերլուծությունը

ցույց է տվել, որ ստամոքսի քաղցկեղի առաջացման մեջ *H. Pylori*-ին վերագրվող ռիսկի բաղադրամասը 89%-է [316]:

Ակնհայտ է, թե արդյոք մնացած փոքր քանակով դեպքերը, երբ *H. Pylori*-ն հնարավոր չի եղել հայտնաբերել, նույնականացված են այլ էթիոլոգիական գործոնների հետ /օրինակ, էպշտեյն Բարի վիրուս/, թե պայմանավորված են սխալ դասակարգումով: Ավելին՝ անհայտ է, արդյոք բոլոր դեպքերում են կոֆակտորներն անհրաժեշտ, թե արդյոք ինֆեկցիան ինքնուրույն կարող է հանգեցնել ստամոքսի քաղցկեղի:

Խորհուրդ 5

***H. Pylori* էռադիկացին վերացնում է բորբոքային պատասխանը և վաղ բուժումը կանխարգելում է նախաքաղցկեղային վնասումների զարգացումը:**

Ապացուցողական աստիճան՝ 1b. Խորհրդի մակարդակը՝ B

H. Pylori էռադիկացիայից հետո ստամոքսի լորձաթաղանթի ակտիվ բորբոքումը արագորեն նվազում է: Դրանում կարելի է համոզվել *H. Pylori*-ի արդյունավետ էռադիկացիային հաջորդող անտրումի և մարմնի մորֆոլոգիական լավացմամբ [317] կամ կենսամարկերային տվյալների, մասնավորապես ՊԳՈ-ի /ակտիվ բորբոքման ինդիկատոր/ մակարդակի արագ նվազմամբ: ՊԳՈ-ի նվազումը նկատվել է *H. Pylori* էռադիկացիայից հետո 1-2 ամսվա ընթացքում [318,319]: Լորձաթաղանթի վիճակի լավացումը ցույց է տրվել նաև բարձր վերլուծական ունակությամբ էնդոսկոպիայով՝ էռադիկացիայից 3 ամիս հետո [320]:

Համաճարակաբանական ապացույցները ցույց են տվել, որ *H. Pylori* էռադիկացիան կանխարգելում է նախաքաղցկեղային վնասումների առաջացումը. օրինակ, Թայվանում դա հանգեցրել է ատրոֆիայի /բայց ոչ աղիքային մետապլազիայի/ 77.2% նվազման [321]: Դիտարկումը, որ *H. Pylori* -ի էռադիկացիան կանխարգելում է նախաքաղցկեղային վնասումների զարգացումը, հիմնվում են նաև վերջին մեթա-վերլուծության արդյունքների վրա, որոնք

վերաբերվում են ստամոքսի նեոպլազմայի էնդոսկոպիկ ռեզեկցիայից հետո H. Pylori -ի էռադիկացիայի շնորհիվ մետաքրոնիկական ստամոքսային վնասումների կանխարգելմանը [322]:

Խորհուրդ 6

H. Pylori –ի էռադիկացիան հետ է զարգացնում ստամոքսային ատրոֆիան, եթե դեռ առկա չէ աղիքայի մետապլազիա և կանխարգելում է նախաքաղցկեղային վնասումների զարգացումը:

Ապացուցողական աստիճան՝ 1b. Խորհրդի մակարդակը՝ A

H. Pylori –ի էռադիկացիան բուժում է քրոնիկական ակտիվ գաստրիտը: Դա կարող է նույնականացված լինել մասնագիտացված բջիջներով գեղձերի որոշակի վերականգնման, և այդպիսով, ատրոֆիկ գաստրիտի նվազման հետ [52,323,324]:

Բազմաթիվ մեթա-վերլուծություններ ցույց են տվել, որ ստամոքսային ատրոֆիան կարող է հետ զարգանալ և մարմնում, և անտրումում: Դա չի վերաբերվում այն դեպքերին, երբ առկա է աղիքային մետապլազիա: Վերջինս հնարավոր չէ հետ զարգացնել, չնայած նրա պրոգրեսիան կանգնեցվել է հիվանդների մի մեծ ենթախմբի մոտ:

Խորհուրդ 7

Ստամոքսի քաղցկեղի զարգացման ռիսկն ավելի արդյունավետ կարելի է նվազեցնել, եթե էռադիկացիոն թերապիան սկսել ատրոֆայի և աղիքային մետապլազիայի առաջացումից առաջ:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2b. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Դեռևս հայտնի չեն, թե նախաքաղցկեղային վնասումների որ աստիճանների և արտահայտվածության դեպքում H. Pylori -ի էռադիկացիան կարող է դեռևս հաջող կերպով կանխարգելել ստամոքսի քաղցկեղի զարգացումը:

Գրականության, ռանդոմիզացված հետազոտությունների, պոպուլյացիայի H. Pylori-ի սքրինինգի և բուժման համակարգային վերլուծությունը ցույց է տվել, որ էռադիկացիոն թերապիան նվազեցնում է ստամոքսի քաղցկեղի զարգացման ռիսկը [327]: Այդ վերլուծությունում երկու ռանդոմիզացված հետազոտություններ գնահատել են հիմքում նախաքաղցկեղային վնասումներով կամ առանց դրանց մասնակիցների մոտ քաղցկեղի առաջացումը [301,308]: Ոչ հավաստի միտում կար ենթադրելու, որ H. Pylori –ի էռադիկացիայի արդյունավետությունն ավելի մեծ էր առանց նախաքաղցկեղային վնասումների խմբում: Այս հնարավոր տարբերությունը նկատվել է մեկ հետազոտությունում [308], մինչդեռ մյուսում ոչ մի միտում չի նկատվել [301]:

Խորհուրդ 8

Ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելման համար H. Pylori –ի էռադիկացիան արժեքի համեմատ արդյունավետ է ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկի պոպուլյացիայում:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Խնայողությունը հաշվի առնելու վրա հիմնված 9 հետազոտություններ գնահատել են ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելման համար H. Pylori –ի սքրինինգ և բուժում մոտեցման արժեք-արդյունավետությունը: Կիրառվել են տարբեր ենթադրություններ և մեթոդներ, բայց եզրակացվել է, որ սքրինինգը և բուժումն արժեք-արդյունավետ է: Գլխավոր ենթադրությունն այն է, որ H. Pylori-ի էռադիկացիան նվազեցնում է ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկը և դա ներկայումս հաստատված է համակարգային վերլուծության տվյալներով [327]: Հավանական է, որ այս բարենպաստ արդյունքն առավել բարձր է ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկի պոպուլյացիաներում /որտեղ իրականացվել են բոլոր այս ռանդոմիզացված հետազոտությունները/: Սակայն դա կարող է լինել արժեք- արդյունավետ նաև զարգացած երկրներում, քանի որ ռանդոմիզացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պոպուլյացիայի H. Pylori-ի սքրինինգը և բուժումը նվազեցնում է դիսպեպսիայի հետ կապված ծախսերը [327,328]:

Խորհուրդ 9

Բացի ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելումից, H. Pylori-ի էռադիկացիան տալիս է նաև այլ կլինիկական և տնտեսական առավելություններ և պետք է ենթադրաբար կիրառել բոլոր պոպուլյացիաներում:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Ստամոքսի քաղցկեղի բարձր տարածվածության երկրներում և առանձնահատուկ խմբերում քաղցկեղի կանխարգելման նպատակով H. Pylori էռադիկացիայի առավելությունների վերաբերյալ կան շատ տվյալներ, բայց կան նաև հաղորդագրություններ ցածր տարածվածության շրջանների վերաբերյալ ևս: [329]:

H. Pylori –ի էռադիկացիայի կլինիկական և տնտեսական առավելությունները վերաբերում են նաև պեպտիկ խոցի կանխարգելմանը [18,47,330]: H. Pylori-ի էռադիկացիան նվազեցնում է նաև պեպտիկ խոցի արյունահոսության կրկնությունը, ՈՍՀԲՊ ինդուկցված խոցերի և անբացատրելի դիսպեպտիկ ախտանիշների առաջացումը: Տնտեսական տեսանկյունից ստուգիր և բուժիր ռազմավարությունը կարող է լինել արժեք-արդյունավետ առաջիկա 10 տարիներին:

Խորհուրդ 10

Ստամոքսի քաղցկեղի բարձր տարածվածության շրջաններում առաջարկված է կիրառել H. Pylori –ի սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունը:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

Առայժմ նման ռազմավարություն կիրառվել է քիչ երկրներում՝ Չինաստանում և Թայվանում [301,321]: Սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունը խորհուրդ է տրվում կիրառել քաղցկեղի բարձր տարածվածության պոպուլյացիաներում, և այն համարվում է արժեք- արդյունավետ՝ կողմնակի

երևույթների և կոմպլայենսի կանխատեսվող մակարդակի առումով [331]: Չինաստանում, որպես ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկի շրջան, լայն պոպուլյացիայում կատարված սքրինինգ և բուժում հետազոտությամբ արձանագրվել է գերազանց կոմպլայենս, նվազագույն կողմնակի ազդեցություններ և նվազագույն արժեք, որոնք միասին վկայում են լավ կիրառելիության մասին: Վերջնական պատասխան կտրվի՝ քաղցկեղի կանխարգելմանը երկարատև հետևող աշխատանքներ իրականացնելուց հետո [310]:

Խորհուրդ 11

H. Pylori գաստրիտի սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունը պետք է դիտարկել ստամոքսի քաղցկեղի միջինից մինչև ցածր ռիսկի պոպուլյացիաներում:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Մասսորիխտ IV ուղեցույցները նշում են, որ սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունը պետք է կիրառել ստամոքսի քաղցկեղի նշանակալի բեռով պոպուլյացիաներում [3], քանի որ բազմաթիվ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ ցույց են տվել, որ H. Pylori հաջողությամբ էռադիկացված պացիենտների մոտ ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկը նվազում է 30-40%-ով [327]: Սակայն հիվանդության բեռը կարևոր է նաև ռիսկի ավելի ցածր գոտիներում: 2012թ. ԱՄՆ-ում արձանագրվել է ստամոքսի քաղցկեղից մահվան 12000 դեպք և 58000 մահվան դեպք՝ Եվրոպական Միության 28 երկրներում: Ստամոքսի քաղցկեղից մահացությունը շարունակում է բարձր մնալ, քանի որ դեպքերի մեծ մասում ախտորոշման պահին հիվանդությունը լինում է անբուժելի: Այսպիսով, կանխարգելումն ամենաընդունելի մեթոդն է ապագայի համար [332]: Այդպիսի միջին կամ հարաբերական ցածր ռիսկի գոտիների համար մեկ այլ մոտեցում է այն, որ այդտեղ կարող են լինել շրջաններ, պոպուլյացիաներ կամ նույնիսկ խմբեր, որտեղ հանդիպելիությունը բարձր է /օրինակ, բարձր տարածման շրջաններից ներգաղթյալներ/:

Հրատարակված հաղորդագրություններում *H. pylori* սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունը համարվում է արժեք-արդյունավետ, անգամ այն պայմաններում, երբ մոդելների մեծ մասը մշակվել է զարգացած երկրների համար /օրինակ, ԱՄՆ, ՄԹ/: *H. Pylori*-ի էռադիկացիայի տնտեսական առավելությունը ավելի մեծ է, եթե հաշվի է առնվում նաև պեպտիկ խոցի և դիսպեպսիայի նվազումը: Սակայն պետք է նկատի ունենալ էռադիկացիայի պոտենցիալ անցանկալի հետևանքները՝ ներառյալ հակաբիոտիկների ռեզիստենտությունը/կողմնակի ազդեցությունները:

2013թ. IARC աշխատանքային խմբի կողմից որոշվեց, որ պետությունները պետք է հնարավորություն գտնեն իրականացնել սքրինինգ և բուժում ծրագրեր՝ հաշվի առնելով հիվանդության ծանրաբեռնվածությունը և այլ առողջապահական առաջնահերթությունները, ինչպիսիք են արժեք-արդյունավետության վերլուծությունը և հնարավոր կողմնակի հետևանքները [332]: Պետք է ընդգրկվի նաև ծրագրի ընթացքի և կիրառելիության գիտականորեն վավեր գնահատումը:

Խորհուրդ 12

H. Pylori –ի սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունը խորհուրդ է տրվում կիրառել ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկով անհատների նկատմամբ:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին. Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

“Ստամոքսի քաղցկեղի ֆենոտիպով” անհատներն ունեն քաղցկեղի բարձր ռիսկ: Այն բնորոշվում է մարմնի գերակշիռ գաստրիտով, ստամոքսային ատրոֆիա/ աղիքային մետապլազիայով, թերթթվությամբ և ներկայում կամ նախկինում *H. Pylori* առկայությամբ: Պոպուլյացիոն լայնածավալ սքրինինգը ինվազիվ մոտեցումների կիրառմամբ իրատեսական չէ, սակայն ստամոքսի քաղցկեղի ֆենոտիպը կարելի է որոշել ոչ ինվազիվ մարկերների կիրառմամբ, որոնք ներառում են *H. Pylori* շճաբանական որոշումը և պեպսինոգենի մակարդակը /ՊԳI կամ ՊԳI/II հարաբերությունը/ [333,334]:

Խոստումնալից է նաև գենոմիկ մոտեցումը, բայց այն պահանջում է վավերացում՝ պրոսպեկտիվ հետազոտություններով [335]: Որոշ տեղացի բնակչության ենթախմբեր և բարձր տարածվածությամբ երկրներից ներգաղթյալներ ևս կարող են ունենալ քաղցկեղի բարձր ռիսկ և պետք է թիրախ լինեն սքրինինգի և կանխարգելման համար [336,337]: Ընտանեկան անամնեզով անհատներն ունեն փոքր-ինչ բարձրացած ռիսկ և *H. Pylori* առկայության դեպքում ունեն նախաքաղցկեղային վիճակների՝ ներառյալ ատրոֆիան և թերթթվայնությունը, զարգացման բարձր հաճախություն [338,339]: Նրանք ևս պետք է սքրինինգի ենթարկվեն և բուժվեն:

Խորհուրդ 13

Ստամոքսի քաղցկեղի բարձր ռիսկի անհատների մոտ և պոպուլյացիաներում էնդոսկոպիայի վրա հիմնված սքրինինգը պետք է դիտարկել որպես հնարավոր մոտեցում:

Ապացուցողական աստիճան՝ շափ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Որոշ երկրներում և պոպուլյացիաներում ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկը բարձր է և այնտեղ սքրինինգի նպատակով էնդոսկոպիան վավեր մեթոդ է հանդիսանում [18,340,341]: Այդպիսի շրջաններում ստամոքսի քաղցկեղի առաջացման բարձր ռիսկ ունեցող անհատները կարող են հայտնաբերվել շճաբանական սքրինինգով, որից հետո պետք է առաջարկել էնդոսկոպիկ սքրինինգ և հետագա հսկողություն [342,343]:

Խորհուրդ 14

Առաջընթաց նախաքաղցկեղային վնասումները /ատրոֆիա/աղիքային մետապլազիա/ պահանջում են էնդոսկոպիկ փուլավորում և շարունակական հսկողություն:

Ապացուցողական աստիճան՝ շափ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ միջին

Այս խորհուրդն առաջին անգամ տպագրվել է ուղեցույցում այն փաստերի վրա հիմնված, որ պրոգրեսիայի ռիսկը առավելագույնն է նախաքաղցկեղային վնասումների առկայության դեպքում [149,344-348]: Շարունակական հսկողության համար պացիենտների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի հյուսվածաբանական դասակարգման չափանիշների վրա: /OLGA/OLGIM/ [344,346]:

Խորհուրդ 15

Ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելման համար հանրային իրազեկման քարոզարշավը պետք է խրախուսվի:

Ապացուցողական աստիճան՝ D. Խորհրդի մակարդակը՝ A

Մի խումբ երկրներում հանրային իրազեկման քարոզարշավներն ուղղվել են կոլոռեկտալ քաղցկեղի կանխարգելմանը և հանգեցրել են ազգային սքրինինգային ծրագրերի առաջարկմանը, որոնք հիմնված են կոլոնոսկոպիայի և/կամ կղանքում արյան առկայության վրա: Դրանք թիրախավորում են բարձր տարիքային ռիսկի /50-65 կամ 70 տարեկան/ անհատներին:

Ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկի գործոնների մասին հանրային իրազեկումը և հիվանդության սքրինինգը բարձր ռիսկի շրջաններում պետք է խրախուսվի, սակայն հանրային իրազեկման քարոզարշավները կարող են հանգեցնել գերհետազոտման:

Խորհուրդ 16

Սքրինինգ և բուժում ռազմավարությունն ընդունված հակաբիոտիկներով, զանգվածային էռադիկացիայի դեպքում կարող է առաջացնել H. Pylori-ից տարբեր ախտածինների հավելյալ ռեզիստենտություն:

Ապացուցողական աստիճան՝ 1B. Խորհրդի մակարդակը՝ A

Ստամոքսի քաղցկեղի կանխարգելման նպատակով այնպիսի հակաբիոտիկների լայնորեն կիրառումը, որոնք հաճախակի կիրառվում են նաև այլ հիվանդությունների բուժման նպատակով /օրինակ, ամոքսիցիլին, կլարիտրոմիցին, լևոֆլոքսացին/, կարող են առաջացնել *H. Pylori*-ից տարբեր մանրէների ռեզիստենտություն [349,350]:

Առողջ կամավորների մոտ պլացերո-վերահսկվող հետազոտությունում *H. Pylori* -ի ամենակարճատև էռադիկացիայի ռեժիմով մեկ մակրոլիդի կիրառման դեպքում /կլարիտրոմիցին 500մգ՝ օրը 2 անգամ, 7 օր տևողությամբ/ բարձրանում է մակրոլիդ-ռեզիստենտ ըմպանային *Streptococcus pneumoniae*-ի կայունությունը: Տարբերությունը հավաստի էր հետազոտության ամբողջ՝ 180-օրյա ընթացքում [289]:

Մակրոլիդների օգտագործումը նույնականացվել է *Streptococcus pyogenes*-ի և *Staphylococcus aureus*-ի բարձր ռեզիստենտության հետ, որոնք հանդիսանում են արտահիվանդանոցային վարակների հաճախակի պատճառներ:

Ֆտորքինոլոնների լայնածավալ օգտագործումը նույնականացված է ուրոսիտաժին *Escherichia coli*-ի և *ԸՍԲԼ* /ընդարձակ սպեկտրով բետա-լակտամազներ/ արտադրող բազմադեղորայքային ռեզիստենտ մամրէային շտամների շրջանառության նկատելի բարձրացման հետ: Նույնը կատարվում է ամոքսիցիլինի օգտագործման դեպքում, որն արդեն շատ երկրներում ունի ռեզիստենտության շատ բարձր աստիճան: Ֆտորքինոլոնների նկատմամբ ռեզիստենտ բարձր ախտածնությամբ *Clostridium difficile*-ի O27 ռիբոտիպի տարածումը կարող է հեշտանալ այդ դեղերի օգտագործման դեպքում:

Հանրային առողջության քարոզարշավների ժամանակ ենթադրվում է առաջարկել բուժման այլընտրանքային ռեժիմներ, նվազեցնելու համար այս անցանկալի էկոլոգիական կողմնակի ազդեցությունը: Բիսմոլթը, տետրացիկլինը, մետրոնիդազոլը կյանքին սպառնացող հիվանդությունների բուժման համար պակաս կարևոր հակամանրէային միջոցներ են և ավելի ընդունելի են հանրային առողջության տեսակետից: Ռիֆաբուտինի նկատմամբ ռեզիստենտությունը

կարող է զարգանալ բազմաթիվ ամիսներ երկարատև օգտագործումից հետո, հետևաբար՝ կարճատև օգտագործումը չի ենթադրում Mycobacterium tuberculosis-ի ռեզիստենտության բարձրացում:

Խորհուրդ 17

H. Pylori նկատմամբ արդյունավետ պատվաստումը կլինի այդ ինֆեկցիայի դեմ պայքարի լավագույն միջոցը:

Ապացուցողական աստիճան՝ 4. Խորհրդի մակարդակը՝ D

Վերջերս Չինաստանից հաղորդվել է արդյունավետ H. Pylori –ի դեմ պատվաստանյութի օգտագործմամբ հետազոտության մասին [351]: Դա խոստումնալից է ապագայի համար և պահանջում է ավելացնել ջանքերը՝ պատվաստանյութի հետագա մշակման համար:

H. Pylori և ստամոքսի միկրոբիոտա

Խորհուրդ 1

Ստամոքսի միկրոբիոտան, բացի H. Pylori-ից, ներառում է նաև այլ միկրոօրգանիզմներ:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2c. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Ստամոքսը, ատամոքսաղիքային ուղու այլ հատվածների նման, գաղութացված է սեփական միկրոֆլորայով, որոնցից H. Pylori-ն ամենալավ ճանաչվածն է, բայց, հաստատ, ոչ միակը: Մինչ այժմ կուլտուրայի անկախ, մոլեկուլային մոտեցմամբ /օրինակ, 16S rԴՆԹ հատվածավորող անալիզ/ միայն մի քանի հետազոտություններ են իրականացվել հետազոտելու համար ստամոքսի միկրոֆլորայի կազմը, որտեղ հիմնական ուշադրությունը կենտրոնացվել է

մանրէների հետազոտման վրա: Առողջ պայմաններում ստամոքսի միկրոֆլորան հիմնականում ներկայացված է Protobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, սակայն ամենահաճախը Streptococcus-ն է [352-356]: Ստամոքսի միկրոբիոտայի կազմն էականորեն տարբերվում է բերանի խոռոչի և ըմպանի միկրոֆլորայից [357]: Դա վկայում է, որ ստամոքսի միկրոֆլորան բաղկացած է ռեզիդենտ մանրէներից, որոնք տարբերվում են վերին օրգաններից տեղափոխված միկրոօրգանիզմներից:

Խորհուրդ 2

Ստամոքսի առողջ միկրոֆլորայի կազմը հայտնի չէ, ինչպես նաև դեռևս լիովին պարզաբանված չէ, թե ինչպես է H. Pylori-ն ազդում այդ միկրոֆլորայի վրա:

Ապացուցողական աստիճան՝ 5. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Չնայած ապացույցների մեծացող քանակին [352-357], առողջ ստամոքսի մանրէային կազմը մնում է չբնորոշված և H. Pylori և այլ ստամոքսային միկրոօրգանիզմների միջև փոխհարաբերությունը դեռևս կարիք ունի ամբողջական բնորոշման: Չնայած դրան, որոշ տվյալներ վկայում են, որ H. Pylori –ն նվազեցնում է ստամոքսային միկրոբիոտայի բազմազանությունը [352], ինչը ենթադրում է H. Pylori-ի առաջնահերթությունն այլ միկրոօրգանիզմների նկատմամբ:

Խորհուրդ 3

Ստամոքսի միկրոֆլորայի բաղադրամասերը կարող են դեր ունենալ H. Pylori -ով պայմանավորված հիվանդությունների զարգացման գործում:

Ապացուցողական աստիճան՝ ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Մարդկանց ստամոքսի միկրոբիոտայի վնասումը նկատվել է ստամոքսի տարբեր հիվանդությունների ժամանակ՝ ներառյալ H. Pylori գաստրիտի բարդությունները: Ատրոֆիկ ստամոքսի պայմաններում նկատվող

թերթթվայնությունը նպաստում է մի խումբ միկրոօրգանիզմներիի աճին, որոնց զարգացումն առողջ ստամոքսի պայմաններում ընկճված է ստամոքսի բարձր թթվայնությամբ: Մինչ այժմ քիչ տվյալներ կան ատրոֆիկ գաստրիտի ժամանակ ստամոքսի միկրոբային կազմի վերաբերյալ: Չինացի պացիենտների ստամոքսի աղքատ մանրէային կազմն, ընդհանուր առմամբ, հավաստիորեն կախված էր շիճուկի ցածր ՊԳ/ՊԳՈ հարաբերության հետ [359]: Առավել ևս՝ ատրոֆիկ գաստրիտի ժամանակ նկատվել է մանրէային գերակշիռ համայնքների փոփոխություն՝ *Prevotella*-ից դեպի *Streptococcus* [360]:

16S ՌՆԹ գենետիկ հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդների մոտ գերակշռում են *Streptococcus*-ի տարբեր շտամները /նրանց մեջ գերակշռող են *S. mitis*-ը *S. parasanguinis*-ը/, *Lactobacillus*-ը, *Veillonella*-ն, *Prevotella*-ն [361]:

Համապատասխանաբար՝ ոչ ատրոֆիկ գաստրիտով, աղիքային մետապլազիայով և ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդների մոտ մոլեկուլային գենետիկ հետազոտություններով պարզվել է, որ ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդների մոտ միկրոբիոտան ունի հավաստիորեն ցածր բազմազանություն, բայց *Pseudomonas*-ների մեծ պարունակություն, քան ոչ ատրոֆիկ գաստրիտի դեպքում: Ավելին, ոչ ատրոֆիկ գաստրիտից դեպի աղիքային մետապլազիա և ստամոքսի քաղցկեղ անցման դեպքում նկատվում է միտում վեց միկրոբային խմբերի նվազման /TM7 phylum-ի երկու շտամներ, *Porphyromonas* երկու շտամներ, *Neisseria* և *Streptococcus sinensis*/ և երկու խմբերի բարձրացման /*Lactobacillus coleohominis* *Lachnospirace*/ [362]:

Քրոնիկական գաստրիտով, աղիքային մետապլազիայով և ստամոքսի քաղցկեղով հիվանդների մոտ կատարված մեկ այլ մոլեկուլային գենետիկական հետազոտությամբ ստացվել են բոլորովին այլ տվյալներ, ինչն ընդգրկել է բարձր մանրէային տարբերակվածություն, *Bacilli* և *Streptococcaceae*-ի հարաբերական շատացմամբ և *Helicobacteraceae*-ի հարաբերական նվազմամբ ստամոքսի քաղցկեղի խմբում, համեմատած այլ խմբերի հետ [363]: Երկու

հետազոտություններում էլ կար հստակ տարբերություն գաստրիտի և քաղցկեղի խմբերի միջև, մինչդեռ աղիքային մետապլազիայի խումբը վերադրվում էր երկու խմբերի հետ:

Այդ հետազոտությունները ենթադրում են, որ ստամոքսային տարբեր հիվանդությունների ժամանակ *H. Pylori*-ն կարող է հանդիսանալ հիմնական, բայց ոչ միակ մանրէային տրիգերը և *H. Pylori*-ից տարբեր այլ միկրոօրգանիզմներ կարող են որոշակի դեր ունենալ *H. Pylori* կախյալ գաստրիտի բարդությունների զարգացման գործում [355,356,364]:

Խորհուրդ 4

Ոչ *H. Pylori* հելիկոբակտերի շտամները մարդկանց մոտ կարող են առաջացնել ստամոքսի հիվանդություններ:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2c. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Վերջին տարիներին *H. Pylori* -ից տարբեր բազմաթիվ հելիկոբակտերի շտամներ են նկարագրվել: Դրանցից որոշները հայտնաբերվել են մարդկանց մոտ՝ ներառյալ *H. bilis*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*: Դրանք, բացի գաստրոէնտերիտների հետ էպիզոդիկ նույնականացումից [365], այլ էնտերոպաթիկ հելիկոբակտերային շտամների հետ միասին կարող են նույնականացված լինել արտասաղիքային հիվանդությունների հետ, այդ թվում՝ արտայարդային խոլանգիոկարցինոմայի /*H. bilis* և *H. hepaticus*/ [366,367] և բակտերեմիայի հետ [368]: Ի հավելումն այդ էնտերոպաթիկ հելիկոբակտերային շտամների՝ մարդկանց մոտ հայտնաբերվել են նաև այլ ոչ *H. Pylori* հելիկոբակտերային շտամներ: Կան հաղորդագրություններ, որ այդ շտամները կրող հիվանդները կարող են տառապել գաստրիտով, պեպտիկ խոցով, ստամոքսի քաղցկեղով և MALT լիմֆոմայով [369-379]: Այս շտամներից որևէ մեկով վարակի ախտորոշումը միշտ պարզորոշ չէ, մասնակիորեն այն պատճառով, որ մարդու ստամոքսում դրանք կղզյակային գաղութներ են կազմում [373,380]:

Խորհուրդ 5

H. Pylori-ի էռադիկացիոն թերապիան կարող է վնասել առողջ աղիքային միկրոբիոտան, հանգեցնելով կարճատև աղիքային հետևանքների:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2c. Խորհրդի մակարդակը՝ B

Հայտնի է, որ հակաբիոտիկային թերապիան՝ ներառյալ H. Pylori –ի էռադիկացիայի համար կիրառվող, կարող է ունենալ որոշակի կարճատև կողմնակի ազդեցություններ: Մկների և մարդկանց մոտ կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հակաբիոտիկային թերապիան կարող է վնասել աղիքային միկրոֆլորայի քանակը, կազմը և բազմազանությունը [381-385]: Ախտորոշման տեխնոլոգիաների զարգացումը թույլ է տվել դիտարկել հակաբիոտիկային թերապիայից հետո զարգացող աղիքային միկրոֆլորայի խանգարումները: Նկատված որակական փոփոխությունները կախված են եղել դեղորայքից և դեղաչափից: Առավել նշանակալիցներից էին փոփոխությունները Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Enterobacteriaceae, Lactobavillus-ի կազմում և քանակում [386]: Պրոբիոտիկները կարող են հակազդել աղիքային միկրոբիոտայի վրա հակաբիոտիկների ունեցած վնասակար ազդեցությանը [384]:

Հակաբիոտիկ-նույնականացված միկրոբիոտայի խանգարումները կարող են հանգեցնել բազմաթիվ կլինիկական դրսևորումների: Հակաբիոտիկների հետ նույնականացված առավել հաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցությունները ներառում են լուծը, սրտխառնոցը, փսխումը, փքվածությունը և որովայնի ցավը [387], որոնք կարող են հանգեցնել բուժման ընդհատման, ինչը կարող է պատճառ հանդիսանալ անարդյունավետ բուժման և/կամ հակաբիոտիկայի ռեզիստենտության զարգացման: Ավելին՝ հակաբիոտիկների օգտագործումը հանդիսանում է C.difficile ինֆեկցիայի առաջացման հիմնական պատճառ, որը հանգեցնում է բարձր մահացության և բուժման արժեքի բարձրացման [388]:

Խորհուրդ 6

H. Pylori-ի էռադիկացիան պետք է զգուշությամբ կիրառել չզարգացած կամ անկայուն աղիքային միկրոֆլորայով անձանց մոտ՝ խուսափելու համար երկարատև կլինիկական հետևանքներից:

Ապացուցողական մակարդակ՝ 2c . Խորհրդի մակարդակը՝ B

Կենդանիների և մարդկանց մոտ ստացված ապացույցները վկայում են, որ հակաբիոտիկներով պայմանավորված միկրոբիոտայի վնասումը կարող է հանգեցնել երկարատև կլինիկական հետևանքների, որոնք կարող են շարունակվել դեղորայքի օգտագործումը դադարեցնելուց հետո [381-385]: Մի շարք կենդանական մոդելներում հակաբիոտիկաթերապիան ի վիճակի է հանգեցնել մետաբոլիկ և քաշի փոփոխությունների, ազդել իմուն կարգավորման մեջ ընդգրկված գեների աղիքային էքսպրեսիայի վրա [389,390]: Մի քանի համաճարակաբանական հետազոտություններ ցույց են տվել կապի առկայություն փոքր հասակում հակաբիոտիկների օգտագործման և քաշի ու ճարպերի կուտակման բարձրացված ռիսկի միջև [391-395]: Հետևաբար, դեռևս չձևավորված աղիքային միկրոբիոտայով անհատներին (օրինակ, կրծքով կերակրումը դադարեցնելու շրջանում) H. Pylori –ի էռադիկացիա պետք է նշանակվի զգուշությամբ:

Խորհուրդ 7

H. Pylori- ի էռադիկացիայի արդյունքում կարող են առաջանալ աղիքային միկրոբիոտայի հակաբիոտիկ-կայուն բաղադրամասեր:

Ապացուցողական աստիճան՝ 2c . Խորհրդի մակարդակը՝ B

Ընդհանրապես, հակաբիոտիկաթերապիան բարձրացնում է տիրոջ աղիքային միկրոբիոտայում հակաբիոտիկակայուն շտամների առաջացումը: Մասնավորապես, բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ H. Pylori-ի էռադիկացիան ևս նպաստում է տիրոջ աղիքային միկրոբիոտայում հակաբիոտիկակայուն շտամների առաջացումը: H. Pylori-ի էռադիկացիայի տարբեր եռյակ թերապիաներ /ներառյալ օմեպրազոլը՝ ամոքսիցիլինի և

մետրոնիդազոլի կամ կլարիտրոմիցինի և մետրոնիդազոլի հետ համակցված/ հանգեցնում են ռեզիստենտ ստրեպտոկոկների և ստաֆիլակոկների առաջացման և ռեզիստենտ Enterococcus, Enterobacteriaceae, Bacteroids շտամների քանակի շատացման [396]: Մեկ կոհորտային հետազոտության տվյալները վկայել են, որ H. Pylori- ի էռադիկացիան օմեպրազոլ, կլարիտրոմիցին և մետրոնիդազոլ պարունակող եռյակ սխեմայով տիրոջ միկրոբիոտայում նպաստում է կլարիտրոմիցին ռեզիստենտ շտամների առաջացմանը [397]: Յուցադրվել է, որ էռադիկացիայի նույն սխեման նպաստում է ռեզիստենտ էնտերակոկների և Staphylococcus epidermidis-ի սելեկցիային, որոնք տիրոջ միկրոֆլորայում պահպանվում են հակաբիոտիկաթերապիայից հետո մի քանի տարի [398,399]:

Վերջապես՝ ֆտորքինոլոնային հիմնված թերապիայի պատմությունը ցույց է տվել MRSA-ի [400,401], ՇՄԲԼ արտադրող E. coli-ի կամ K. pneumonia-ի առաջացման բարձրացած վտանգ [402]:

Խորհուրդ 8

Հավելյալ հետազոտություններ են անհրաժեշտ աղիքային միկրոֆլորայի վրա H. Pylori- ի էռադիկացիայի երկարատև ազդեցությունը պարզելու համար:

Ապացուցողական ասփիճան՝ 5. Խորհրդի ուժ մակարդակը՝ D

Ներկայումս անբավարար ապացույցներ կան աղիքային միկրոբիոտայի վրա տարբեր էռադիկացիոն ռեժիմների ունեցած ազդեցության վերաբերյալ: Սակայն, լավագույն մոտեցումը կլինի, եթե զանգվածային էռադիկացիոն ծրագրերի մշակման ժամանակ հետազոտության մեջ ներառվի աղիքային միկրոբիոտայի վրա ունեցած ազդեցությունը: Այլ հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները և այդ ազդեցություններով պայմանավորված մոտեցումները ևս պետք է արտացոլվեն այդ հետազոտություններում:

Խորհուրդ 9

Ցույց է տրված, որ միայն որոշակի պրոբիոտիկներ կան, որ նվազեցնում են H. Pylori-ի էռադիկացիոն թերապիայով պայմանավորված ստամոքս-աղիքային կողմնակի ազդեցությունները: Առնաձնահատուկ շտամները պետք է ընտրվեն միայն ելնելով նրանց ցուցաբերած կլինիկական արդյունավետությունից:

Ապացուցողական աստիճան՝ միջին . Խորհրդի մակարդակը՝ ուժեղ

ՊԲԿՓ-ների մի քանի մեթա-վերլուծություններ են իրականացվել՝ գնահատելու համար H. Pylori-ի էռադիկացիոն թերապիայի կողմնակի ազդեցությունները նվազեցնելու գործում պրոբիոտիկների ցուցաբերած արդյունավետությունը: Ստացվել են հուսադրող տվյալներ [403-412]: Այդ հետազոտություններից որոշներում ուշադրությունը կենտրոնացվել է միայն լակտոբացիլների վրա և կիրառվել են միայն լակտոբացիլներ պարունակող պրոբիոտիկներ [403-406,412]: Ստացվել են դրական արդյունքներ: Մեկ մեթա-վերլուծություն լուսաբանել է 2 շաբաթը գերազանցող տևողությամբ պրոբիոտիկային թերապիայի արդյունավետությունը [404]: Սակայն, երբ միավորվում են տվյալներն այնպիսի աշխատանքներից, որոնցում տարբեր են եղել պրոբիոտիկների կիրառման տևողությունը, դեղաչափերը, շտամները, կարող են ստացվել սխալ արդյունքներ և այդպիսի մոտեցումից պետք է խուսափել [413]:

Saccharomyces boulardii-ի ադյուվանտ թերապիայի արդյունավետությունը լավ ուսումնասիրված է: 2010թ. առաջին մեթա-վերլուծությունը ցույց տվեց, որ Saccharomyces boulardii-ին նվազեցնում է բոլոր կողմնակի ազդեցությունների առաջացման ռիսկը [414]: 2015թ հետազոտողների նույն խումբը հաղորդեց միանման արդյունքներով նորացված մեթա-վերլուծության նմանատիպ տվյալների մասին [415]: Հուսադրող տվյալներ են ստացվել նաև այլ պրոբիոտիկների վերաբերյալ. օրինակ, Bacillus clausii-ի, կրկնակի կույր ՊԲԿՓ-ներից [416]:

Ամփոփում. որոշ պրոբիոտիկների կիրառումը արդյունավետ է H. Pylori-ի էռադիկացիոն թերապիայի կողմնակի ազդեցությունների նվազեցման առումով: Սակայն դեռևս որոշակի հարցեր բաց են մնում, ներառյալ առանձնահատուկ

պրոբիոտիկների շտամների արդյունավետությունը, աղյուվանտ թերապիայի դեղաչափերը և տևողությունը, աշխարհագրական առանձնահատկությունները և կենսակերպի ազդեցությունը /դիետան, ալկոհոլի կամ ծխախոտի օգտագործումը/: Այդ հարցերը պետք է հասցեագրել ապագա հետազոտողներին:

Խորհուրդ 10

Որոշ պրոբիոտիկներ կարող են ունենալ բարենպաստ ազդեցություն H. Pylori-ի էռադիկացիայի վրա:

Ապացուցողական աստիճան՝ շարք ցածր. Խորհրդի մակարդակը՝ թույլ

Պրոբիոտիկները կարող են ընկճել H. Pylori-ն տարբեր մեխանիզմներով՝ ներառյալ հակամիկրոբային միջոցներ արտադրելով կամ մրցակցելով գաղութացման և ապրելիության համար: H. Pylori-ի էռադիկացիոն թերապիայի արդյունավետության բարձրացման գործում պրոբիոտիկների ունակության գնահատման նպատակով դրական արդյունքով մի շարք մեթա-վերլուծություններ են իրականացվել [403-412]: Սակայն միայն որոշ շտամներ են արդյունավետ եղել՝ ներառյալ տարբեր Lactobacillus շտամներ [403,404,408,410], Bifidobacterium շտամներ [403,404] և S. boulardii [404]: Երկու մեթա-վերլուծություններում ցույց է տրվել, որ S. boulardii-ն բարձրացնում է H. Pylori –ի էռադիկացիոն աստիճանը [413-415]:

Չնայած այս հուսադրող տվյալների, համարվում է, որ պրոբիոտիկները բարձրացնում են H. Pylori էռադիկացիոն աստիճանը՝ նվազեցնելով հակաբիոտիկների կողմնակի ազդեցությունները, այլ ոչ թե H. Pylori-ի վրա ունեցած ուղղակի ազդեցությամբ: Համապատասխանաբար՝ ավելի շատ տվյալներ են անհրաժեշտ գնահատելու համար H. Pylori-ի դեմ պրոբիոտիկների ունեցած ուղղակի ազդեցությունը:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Helicobacter Pylori –ի վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները.

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ,*
- *Աուդիո փեդալյանացված ցուցանիշների կիրառմամբ,*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ:*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում H. Pylori վարակով պացիենտների համալիր վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: H. Pylori ախտորոշումը, էռադիկացիոն թերապիան հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակները:

Աուդիո ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացն առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են H. Pylori վարակի վարման ուղեցույցի աուդիո օրինակելի ցուցանիշները.

- **պացիենտների քանակը, ում մոտ դիսպեպտիկ գանգատների դեպքում կատարվում է «սքրինինգ և բուժում» ռազմավարությունը կամ էնդոսկոպիա**

- **ասպիրին և ՈՍՀԲՊ ստացող պացիենտների քանակը, ում մոտ կատարվում է H. Pylori հետազոտություն**
- **պացիենտների քանակը, ում մոտ H. Pylori գաստրիտի և նախաքաղցկեղային ախտահարումների գնահատման համար կատարվում է առնվազն 5 բիոպատի նմուշառում, որից 2-ը՝ ստամոքսի անտրումից, 2-ը՝ մարմնի միջին հատվածից, 1-ը՝ ինցիզուրայի հատվածից**
- **պացիենտների քանակը, որոնց մոտ էռադիկացիոն բուժումը նշանակվում է 14 օր տևողությամբ**
- **պացիենտների քանակը, որոնց նշանակվել է էռադիկացիոն բուժում՝ առնվազն 10 օր տևողությամբ:**

Վերոնշյալ ցուցանիշներին կարելի է ավելացնել H. Pylori վարակի մշտադիտարկման և պացիենտների պատշաճ իրազեկման փուլերին վերաբերվող հետևալ դրույթները՝

- **պացիենտների քանակը, ում մոտ էռադիկացիոն բուժման արդյունավետությունը գնահատվել է հակամանրէային բուժման ավարտից առնվազն 4 շաբաթ հետո**
- **պացիենտների քանակը, ում մոտ ԱՈւԹ, ՇՈւԹ կամ ԿՀԹ կատարելուց առաջ առնվազն 2 շաբաթով դադարեցվում է ՊՊԻ ընդունումը:**

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ, ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները՝

համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը,
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- վարակի ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդների ծայրահեղ անբավարար առկայությունը Հայաստանում,
- Հայաստանում վարակի տարածվածության և հակաբիոտիկային կայունության վերաբերյալ որևէ համաճարակաբանական տվյալների բացակայությունը, որոնք անհրաժեշտ են ըստ ուղեցույցի բուժական և ախտորոշիչ որոշումներ կայացնելու համար,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ փոխհարաբերությունները և համագործակցությունը,
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը,
- ֆինանսական բեռը:

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ, բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և H. Pylori վարակով պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

- 1 Anonymous Live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 1994;61:1–241.
- 2 Eusebi, L. H., Zagari, R. M. and Bazzoli, F. (2014), Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, 19: 1–5.
- 3 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.
- 4 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
- 5 Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut* 2015;64:1650–68.
- 6 Robinson KA, Saldanha IJ, Mckoy NA. Frameworks for Determining Research Gaps During Systematic Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.
- 7 Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330–8.
- 8 Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* ‘test and treat’ or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838–44.
- 9 Arents NLA, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing ‘test-and-treat’ with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:1606–12.
- 10 Duggan AE, Elliott CA, Miller P, et al. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, *Helicobacter pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:55–68.
- 11 Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, et al. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455–60.
- 12 McColl KEL, Murray LS, Gillen D, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999–1002.
- 13 Delaney B, Ford AC, Forman D, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001961.

- 14 Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122–5.
- 15 Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, et al. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1071–5.
- 16 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.
- 17 Gillen D, El-Omar EM, Wirz AA, et al. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114:50–7.
- 18 de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945–52.
- 19 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.
- 20 El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15–24.
- 21 Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:155–62.
- 22 Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000;46:20–6.
- 23 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.
- 24 Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729–35.
- 25 Takeuchi R, Kato K, Mizuno S, et al. Abnormal gastroesophageal flap valve is highly associated with endoscopic reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2004;9:1–8.
- 26 Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, et al. Reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the degree of hiatal hernia. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1061–5.
- 27 Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2005;40:1024–8.

- 28 Toyoda M, Shirasaka D, Aoyama N, et al. Helicobacter pylori eradication therapy on histologic change in the distal esophagus. *Helicobacter* 2006;11:217–23.
- 29 Sugano K. Should we still subcategorize Helicobacter pylori-associated dyspepsia as functional disease? *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:366–71.
- 30 Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can Helicobacter pylori-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):42–5.
- 31 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466–79.
- 32 Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436–9.
- 33 Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192–9.
- 34 Bode G, Brenner H, Adler G, et al. Dyspeptic symptoms in middle-aged to old adults: the role of Helicobacter pylori infection, and various demographic and lifestyle factors. *J Intern Med* 2002;252:41–7.
- 35 Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with Helicobacter pylori, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1448–55.
- 36 Wildner-Christensen M, Hansen JM, De Muckadell OBS. Risk factors for dyspepsia in a general population: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cigarette smoking and unemployment are more important than Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:149–54.
- 37 Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, et al. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 1998;158:1427–33.
- 38 Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002096.
- 39 Makris N, Barkun A, Crott R, et al. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19:446–64.
- 40 Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168–74.
- 41 Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139: 1894–901.
- 42 Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, 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;53:12–20.

- 43 van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:25–30.
- 44 Tulassay Z, Stolte M, Engstrand L, et al. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with gastric ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1048–58.
- 45 Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 de Leest HTJJ, Steen KSS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477–85.
- 49 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;346:2033–8.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.

- 55 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.
- 56 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;344:967–73.
- 57 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401–6.
- 58 Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018–22.
- 59 Eissele R, Brunner G, Simon B, et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997;112:707–17.
- 60 Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:639–47.
- 61 Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615–21.
- 62 Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, et al. The significance of *cagA*+ *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001;49:341–6.
- 63 O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease--clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117–27.
- 64 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1413–17, 1417.e1–2.
- 65 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: 2992–7.
- 66 Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007–13; quiz 1006, 1014.
- 67 Qian B, Ma S, Shang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255–65.

- 68 Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120–6.
- 69 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661–9.
- 70 Di Mario F, Ingegnoli A, Dal Bò N, et al. Early epigastric pain after PPI administration: exacerbation of Helicobacter pylori corpus gastritis? *Helicobacter* 2004;9:92–4.
- 71 Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013;8:e68833.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309–16.
- 75 Sato R, Murakami K, Okimoto T, et al. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with Helicobacter pylori-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 2011;46:991–7.
- 76 Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
- 77 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.
- 78 Russo G, Miraglia V, Branciforte F, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:273–8.
- 79 Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041–2.
- 80 Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):52–8.
- 81 Huang B, Chen Y, Xie Q, et al. CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:109–14.

- 82 Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, et al. The combination of *Helicobacter pylori*- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013;230:67–72.
- 83 Hughes WS. An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014;19:239–41.
- 84 Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519–25.
- 85 Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, et al. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging* 2012;33:1009.e11–19.
- 86 Bu XL, Wang X, Xiang Y, et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:877–81.
- 87 Dobbs SM, Charlett A, Dobbs RJ, et al. Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: indication-specific improvement in hypokinesia following *Helicobacter pylori* eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity. *Helicobacter* 2013;18:187–96.
- 88 Engler DB, Reuter S, van Wijck Y, et al. Effective treatment of allergic airway inflammation with *Helicobacter pylori* immunomodulators requires BATF3-dependent dendritic cells and IL-10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:11810–15.
- 89 Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, et al. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:922–9.
- 90 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.
- 91 Capelle LG, de Vries AC, Looman CWN, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2008;44:2470–6.
- 92 Capelle LG, den Hoed CM, de Vries AC, et al. Premalignant gastric lesions in patients with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and metachronous gastric adenocarcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:42–7.
- 93 Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmesttraux 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;56:1685–7.

- 95 Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter pylori 'test-and-treat' strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e32.
- 96 Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001–17.
- 97 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.
- 98 Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1305–14.
- 99 Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921–30.
- 100 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;14:428–33.
- 101 Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, et al. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169–79.
- 102 Duggan AE, Elliott C, Logan RF. Testing for Helicobacter pylori infection: validation and diagnostic yield of a near patient test in primary care. *BMJ* 1999;319:1236–9.
- 103 Gatta L, Vakil N, Ricci C, 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;99:823–9.
- 104 Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005–9.
- 105 Malfertheiner P. Diagnostic methods for H. pylori infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol J* 2015;3:429–31.
- 106 Connor SJ, Ngu MC, Katelaris PH. The impact of short-term ranitidine use on the precision of the 13C-urea breath test in subjects infected with Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1135–8.
- 107 Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, et al. Negative effect of ranitidine on the results of urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2001;96:348–52.
- 108 Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of [13C]urea breath test. *Dig Dis Sci* 2003;48:315–21.

- 109 el-Zimaity HM, al-Assi MT, Genta RM, et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1962–4.
- 110 Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter* 1996;1:256–9.
- 111 Lan HC, Chen TS, Li AFY, et al. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012;12:182.
- 112 Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1310–15.
- 113 Moon SW, Moon SW, Kim TH, et al. United rapid urease test is superior than separate test in detecting *Helicobacter pylori* at the gastric antrum and body specimens. *Clin Endosc* 2012;45:392–6.
- 114 Osaki T, Mabe K, Hanawa T, et al. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 7):814–19.
- 115 Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972;63:584–92.
- 116 Wyatt JL, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric *Campylobacter* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986;39:863–70.
- 117 Craanen ME, Dekker W, Blok P, et al. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16–20.
- 118 Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of *Helicobacter pylori*-positive and -negative patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:963–9.
- 119 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161–81.
- 120 Hazell SL, Borody TJ, Gal A, et al. *Campylobacter pyloridis* gastritis I: detection of urease as a marker of bacterial colonization and gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:292–6.
- 121 Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:342–5.
- 122 Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:569–73.

- 123 Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992;102:1575–82.
- 124 Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915–19.
- 125 Louw JA, Falck V, van Rensburg C, et al. Distribution of *Helicobacter pylori* colonisation and associated gastric inflammatory changes: difference between patients with duodenal and gastric ulcers. *J Clin Pathol* 1993;46:754–6.
- 126 Khulusi S, Mendall MA, Patel P, et al. *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. *Gut* 1995;37:319–24.
- 127 Shibata T, Imoto I, Taguchi Y, et al. High acid secretion may protect the gastric mucosa from injury caused by ammonia produced by *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:674–80.
- 128 Carmack SW, Genta RM, Graham DY, et al. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:331–41.
- 129 Stolte M. Clinical consequences of the endoscopic diagnosis of gastric polyps. *Endoscopy* 1995;27:32–7.
- 130 Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeanansaksiri 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.
- 131 Hartman DJ, Owens SR. Are routine ancillary stains required to diagnose *Helicobacter* infection in gastric biopsy specimens? An institutional quality assurance review. *Am J Clin Pathol* 2012;137:255–60.
- 132 Wang XI, Zhang S, Abreo F, et al. The role of routine immunohistochemistry for *Helicobacter pylori* in gastric biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:256–9.
- 133 Doglioni C, Turrin M, Macrì E, et al. HpSS: a new silver staining method for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1997;50:461–4.
- 134 Smith SB, Snow AN, Perry RL, et al. *Helicobacter pylori*: to stain or not to stain? *Am J Clin Pathol* 2012;137:733–8.
- 135 Shukla S, Pujani M, Agarwal A, et al. Correlation of serology with morphological changes in gastric biopsy in *Helicobacter pylori* infection and evaluation of immunohistochemistry for *H. pylori* identification. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18:369–74.
- 136 Tajalli R, Nobakht M, Mohammadi-Barzelighi H, et al. The immunohistochemistry and toluidine blue roles for *Helicobacter pylori* detection in patients with gastritis. *Iran Biomed J* 2013;17:36–41.

- 137 Toulaymat M, Marconi S, Garb J, et al. Endoscopic biopsy pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison of bacterial detection by immunohistochemistry and Genta stain. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:778–81.
- 138 Anim JT, Al-Sobkie N, Prasad A, et al. Assessment of different methods for staining *Helicobacter pylori* in endoscopic gastric biopsies. *Acta Histochem* 2000;102:129–37.
- 139 Jonkers D, Stobberingh E, de Bruine A, et al. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosal biopsies. *J Infect* 1997;35:149–54.
- 140 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.
- 141 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.
- 142 Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
- 143 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.
- 144 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.
- 145 Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, et al. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol* 1998;36:2803–9.
- 146 Leal YA, Flores LL, García-Cortés LB, et al. Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. *PloS One* 2008;3:e3751.
- 147 Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, et al. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1138–44.
- 148 Correa P. Serum pepsinogens in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci* 2010;55:2123–5.
- 149 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.
- 150 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 (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa. *Endoscopy* 2012;44:74–94.
- 151 Leja M, Kupcinskas L, Funka K, et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci* 2011;56:145–50.
- 152 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.
- 153 Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, von Arnim U, et al. 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;94:2100–4.
- 154 Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:280–7.
- 155 Chey WD, Metz DC, Shaw S, et al. Appropriate timing of the 14C-urea breath test to establish eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1171–4.
- 156 Neil GA, Suchower LJ, Ronca PD, et al. Time of *Helicobacter pylori* eradication assessment following treatment. *Helicobacter* 1997;2:13–20.
- 157 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 2):32–8.
- 158 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.
- 159 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.
- 160 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.
- 161 Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45:4006–10.
- 162 Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013;18:206–14.
- 163 Khademi F, Poursina F, Hosseini E, et al. *Helicobacter pylori* in Iran: a systematic review on the antibiotic resistance. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18:2–7.
- 164 Karamanolis GP, Daikos GL, Xouris D, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance over 10 years in Greece. *Digestion* 2014;90:229–31.

- 165 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.
- 166 Boyanova L, Gergova G, Evstatiev I, et al. Helicobacter pylori resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:56–62.
- 167 Liou JM, Chang CY, Chen MJ, et al. The primary resistance of Helicobacter pylori in Taiwan after The National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One* 2015;10:e0124199.
- 168 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.
- 169 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.
- 170 Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori among male United States veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1616–24.
- 171 Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:10338–47.
- 172 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.
- 173 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.
- 174 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.
- 175 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.
- 176 Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, et al. A randomised study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of Helicobacter pylori, in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):80.
- 177 Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and

- clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2013;18:459–67.
- 178 Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:647–50.
- 179 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.
- 180 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.
- 181 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.
- 182 Toracchio S, Capodicasa S, Soraja DB, et al. Rifabutin based triple therapy for eradication of *H. pylori* primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin. *Dig Liver Dis* 2005;37:33–8.
- 183 Ince AT, Tozlu M, Baysal B, et al. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1454–8.
- 184 Hinojosa Morales D, Díaz Ferrer J. [Addition of bismuth subsalicylate to triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: efficiency and adverse events].
- 185 *Revista de gastroenterología del Perú: órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú* 2014;34:315–20.
- 186 Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongcha-um A, et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9909–13.
- 187 Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361–70.
- 188 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.
- 189 Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1996.
- 190 Dore MP, Farina V, Cuccu M, et al. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. *Helicobacter* 2011;16:295–300.

- 191 Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti- *Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics. *Helicobacter* 2012;17:382–90.
- 192 Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:79–88.
- 193 Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134–40.
- 194 Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562–7.
- 195 Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171–7.
- 196 Graham DY, Shiotani A. Which therapy for *Helicobacter pylori* infection?
197 *Gastroenterology* 2012;143:10–12.
- 198 Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009;14:29–35.
- 199 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.
- 200 Choung RS, Lee SW, Jung SW, et al. [Comparison of the effectiveness of quadruple salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection according to the duration of treatment]. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:131–5.
- 201 Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38–45.
- 202 Park SC, Chun HJ, Jung SW, et al. [Efficacy of 14 day OBMT therapy as a second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection]. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:136–41.
- 203 Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205–13.

- 204 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.
- 202 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.
- 203 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.
- 204 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.
- 205 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.
- 206 He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2015;54:703–10.
- 207 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.
- 208 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.
- 209 Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507–14.
- 210 Essa AS, Kramer JR, Graham DY, et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing 'concomitant therapy' versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
- 211 Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:23–34.
- 212 Sardarian H, Fakhri 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.
- 213 Hsu PI, Wu DC, Wu JY, et al. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter* 2011;16:139–45.
- 214 Oh DH, Lee DH, Kang KK, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection compared with sequential therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1171–6.

- 215 De Francesco V, Hassan C, Ridola L, et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 5):748–52.
- 216 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.
- 217 Vakil N. H. *pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009;104:26–30.
- 218 Treiber G, Wittig J, Ammon S, 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.
- 219 Kwon B, Park E, Lee D, et al. Effectiveness of 5-day and 7-day quadruple ‘concomitant’ therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Helicobacter* 2011;16(Suppl 1):135.
- 220 Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, et al. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand. *Helicobacter* 2012;17:282–5.
- 221 Kim SY, Lee SW, Hyun JJ, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple ‘concomitant’ therapy and 7-day standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:21–4.
- 222 Toros AB, Ince AT, Kesici B, et al. A new modified concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter* 2011;16:225–8.
- 223 Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18:180–6.
- 224 McNicholl A, Molina-Infante J, Bermejo F, et al. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *Helicobacter* 2014;19:11.
- 225 Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:413–31.
- 226 Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868–77.
- 227 Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149–56.
- 228 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 amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:719–29.
- 229 Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998;129:1027–30.
- 230 Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:863–70.
- 231 De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, et al. *Helicobacter pylori* therapy: present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012;3:68–73.
- 232 Miftahussurur M, Yamaoka Y. Appropriate first-line regimens to combat *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an Asian perspective. *Molecules* 2015;20:6068–92.
- 233 Choi HS, Park DII, Hwang SJ, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter* 2007;12:638–42.
- 234 Tang HL, Li Y, Hu YF, et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8:e62162.
- 235 Padol S, Yuan Y, Thabane M, 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.
- 236 Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:532–41.
- 237 McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414–25.
- 238 Tokoro C, Inamori M, Koide T, et al. Does pretreatment with proton pump inhibitors influence the eradication rate of *Helicobacter pylori*? *Hepatogastroenterology* 2010;57:1645–9.
- 239 Yoon SB, Park JM, Lee JY, et al. Long-term pretreatment with proton pump inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication rates. *World J Gastroenterol* 2014;20:1061–6.
- 240 Calvet X, García N, López T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603–9.

- 241 Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B): 36B–40B.
- 242 Flores HB, Salvana A, Ang ELR, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;138:S-340.
- 243 Wong AYS, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
- 244 Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148:719–31.e3.
- 245 Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45–9.
- 246 Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469–74.
- 247 Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21–5.
- 248 Gisbert JP. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1484–5.
- 249 Kang KK, Lee DH, Oh DH, et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol* 2014;20:6932–8.
- 250 Liu KSH, Hung IFN, Seto WKW, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014;63:1410–15.
- 251 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.
- 252 Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488–96.
- 253 Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843–61.

- 254 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.
- 255 Di Caro S, Fini L, Daoud Y, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol* 2012;18:5669–78.
- 256 Saracino IM, Zullo A, Holton J, et al. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:363–5.
- 257 Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289–94.
- 258 Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:768–75.
- 259 Matsumoto Y, Miki I, Aoyama N, et al. Levofloxacin- versus metronidazole-based rescue therapy for *H. pylori* infection in Japan. *Dig Liver Dis* 2005;37:821–5.
- 260 Hu TH, Chuah SK, Hsu PI, et al. Randomized comparison of two nonbismuth-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci* 2011;342:177–81.
- 261 Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple ‘sequential’ or ‘concomitant’ treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2014;146:S-394.
- 262 Manfredi M, Bizzarri B, de’Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection: sequential therapy followed by levofloxacin-containing triple therapy provides a good cumulative eradication rate. *Helicobacter* 2012;17:246–53.
- 263 Perna F, Zullo A, Ricci C, et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis* 2007;39:1001–5.
- 264 Pontone S, Standoli M, Angelini R, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2010;42:541–3.
- 265 Chung KH, Lee DH, Jin E, et al. The efficacy of moxifloxacin-containing triple therapy after standard triple, sequential, or concomitant therapy failure for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Gut Liver* 2014;8:605–11.
- 266 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.

- 267 Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment--a pilot study. *Helicobacter* 2012;17:374–81.
- 268 Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009;41:480–5.
- 269 Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:538–9.
- 270 Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373–7.
- 271 Bago P, Vcev A, Tomic M, et al. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:372–8.
- 272 Gao X-Z, Qiao X-L, Song W-C, et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2010;16:4357–62.
- 273 Yee YK, Cheung TK, Chu KM, et al. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1063–7.
- 274 Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, et al. Ten-day quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter* 2014;19:74–9.
- 275 Fakheri H, Bari Z, Sardarian H. A modified bismuth-containing quadruple therapy including a short course of furazolidone for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure. *Helicobacter* 2012;17:264–8.
- 276 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.
- 277 Liou JM, Chen CC, Chang CY, et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:450–6.
- 278 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.
- 279 O’Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscaltrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415–20.

- 280 Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M, et al. High secondary resistance to quinolones in German *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1562–6.
- 281 Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209–21.
- 282 Uygun A, Ozel AM, Yildiz O, et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:42–5.
- 283 Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2014;59:383–9.
- 284 Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:628–38.
- 285 Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pacific allergy* 2013;3:115–9.
- 286 Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol hepatol* 2013;36:340–74.
- 287 Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment pharmacol ther* 2005;22:1041–6.
- 288 Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis Sci* 2015;60:458–64.
- 289 Gisbert JP, María Pajares J. [*Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and to clarithromycin in Spain. A systematic review]. *Medicina clínica*. 2001;116:111–6.
- 290 Molina-Infante J, Gisbert JP. [Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012)]. *Gastroenterología y Hepatología* 2013;36:375–81.
- 291 Rodríguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Ríos-Bedoya CF, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci*. 2005;50:634–39.
- 292 Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, et al. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterología y Hepatología* 2006;21:232–6.
- 293 Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1041–6.

- 294 Gisbert JP. 'Rescue' regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385–402.
- 295 Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al. Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin using triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin. *Intern Med* 2014;53:571–5.
- 296 Murakami K, Okimoto T, Kodama M, et al. Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3097–9.
- 297 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).
- 298 Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer—the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:1107–14.
- 299 Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:495–500.
- 300 Yu S, Yang M, Nam KT. Mouse models of gastric carcinogenesis. *J Gastric Cancer* 2014;14:67–86.
- 301 Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488–92.
- 302 Li W-Q, Ma J-L, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju116.
- 303 Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O, et al. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993;105:1098–103.
- 304 Hansson LR, Engstrand L, Nyrén O, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995;109:885–8.
- 305 Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, et al. *H. pylori* infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010;55:3124–31.
- 306 Abrams JA, Gonsalves L, Neugut AI. Diverging trends in the incidence of reflux-related and *Helicobacter pylori*-related gastric cardia cancer. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:322–7.
- 307 Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Digestion* 2012;85:256–60.
- 308 Wong BC-Y, 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;291:187–94.

- 309 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.
- 310 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqiu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65:9–18.
- 311 Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): a randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A4.
- 312 Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321–2.
- 313 Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004;159:252–8.
- 314 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784–9.
- 315 González CA, Megraud F, Buissonniere A, et al. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol* 2012;23:1320–4.
- 316 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607–15.
- 317 Zhou L, Sung JY, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J* 2003;116:11–14.
- 318 Gatta L, Di Mario F, Vaira D, et al. Quantification of serum levels of pepsinogens and gastrin to assess eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:440–2.
- 319 Leja M, Lapina S, Polaka I, et al. Pepsinogen testing for evaluation of the success of *Helicobacter pylori* eradication at 4 weeks after completion of therapy. *Medicina (Kaunas)* 2014;50:8–13.
- 320 Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2011;46:175–82.
- 321 Lee YC, Chen THH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676–82.
- 322 Jung DH, Kim JH, Chung HS, et al. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124725.

- 323 Arkkila PET, Seppälä K, Färkkilä M, et al. Helicobacter pylori eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:782–90.
- 324 Mera R, Fontham ETH, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005;54:1536–40.
- 325 Rokkas T, Pistolias D, Sechopoulos P et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 2007;12(suppl 2):32–8.
- 326 Kong YJ, Yi HG, Dai JC, et al. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:5903–11.
- 327 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.
- 328 Harvey RF, Lane JA, Nair P, et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations—the Bristol Helicobacter Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:394–400.
- 329 Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:933–47.
- 330 Roderick P, Davies R, Raftery J, et al. Cost-effectiveness of population screening for Helicobacter pylori in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003;10:148–56.
- 331 Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific consensus guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587–600.
- 332 Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER. Prevention of gastric cancer. *JAMA* 2014;312:1197–8.
- 333 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.
- 334 Kishikawa H, Kimura K, Takarabe S, et al. Helicobacter pylori antibody titer and gastric cancer screening. *Dis Markers* 2015;2015:156719.
- 335 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.
- 336 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.

- 337 De Vries AC, Van Driel HF, Richardus JH, et al. Migrant communities constitute a possible target population for primary prevention of *Helicobacter pylori*-related complications in low incidence countries. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 403–9.
- 338 El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22–30.
- 339 Oh S, Kim N, Yoon H, et al. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev* 2013;18:149–60.
- 340 Tanaka M, Ono H, Hasuike N, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Digestion* 2008;77(Suppl 1):23–8.
- 341 GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: stomach cancers.
- 342 Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98:735–9.
- 343 Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245–53.
- 344 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.
- 345 den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* 2013;45: 249–56.
- 346 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.
- 347 Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
- 348 Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1042–50.
- 349 Bergman M, Huikko S, Huovinen P, et al. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3646–50.
- 350 Megraud F. Potential impact of bacterial resistance after population-based *Helicobacter pylori* treatment. In: *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon: IARC, 2014:80–7.

- 351 Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1457–64.
- 352 Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, et al. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008;3:e2836.
- 353 Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:732–7.
- 354 Li XX, Wong GLH, To KF, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One* 2009;4:e7985.
- 355 Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev* 2013;37:736–61.
- 356 Yang I, Woltemate S, Piazuelo 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.
- 357 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.
- 358 Ianiro G, Molina-Infante J, Gasbarrini A. Gastric microbiota. *Helicobacter* 2015;20 (Suppl 1):68–71.
- 359 Yu G, Gail MH, Shi J, et al. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:735–41.
- 360 Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:39–45.
- 361 Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 4):509–16.
- 362 Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:4202.
- 363 Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19:407–16.
- 364 Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011;140:210–20.
- 365 Hansen R, Thomson JM, Fox JG, et al. Could *Helicobacter* organisms cause inflammatory bowel disease? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;61:1–14.

- 366 Xiao M, Gao Y, Wang Y. Helicobacter species infection may be associated with cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:262–70.
- 367 Segura-López FK, Güitrón-Cantú A, Torres J. Association between Helicobacter spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review. *World J Gastroenterol* 2015;21:1414–23.
- 368 Flahou B, Rimbara E, Mori S, et al. The other helicobacters. *Helicobacter* 2015;20 (Suppl 1):62–7.
- 369 Debongnie JC, Donnay M, Mairesse J, et al. Gastric ulcers and Helicobacter heilmannii. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:251–4.
- 370 Matsumoto T, Kawakubo M, Akamatsu T, et al. Helicobacter heilmannii sensu stricto-related gastric ulcers: a case report. *World J Gastroenterol* 2014;20:3376–82.
- 371 Morgner A, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Helicobacter heilmannii and gastric cancer. *Lancet* 1995;346:511–12.
- 372 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;118:821–8.
- 373 Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B, et al. Gastric helicobacters in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:202–23.
- 374 Stolte M, Kroher G, Meining A, et al. A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:28–33.
- 375 Andersen LP, Boye K, Blom J, et al. Characterization of a culturable 'Gastrospirillum hominis' (Helicobacter heilmannii) strain isolated from human gastric mucosa. *J Clin Microbiol* 1999;37:1069–76.
- 376 Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B, et al. Non-Helicobacter pylori Helicobacter species in the human gastric mucosa: a proposal to introduce the terms H. heilmannii sensu lato and sensu stricto. *Helicobacter* 2011;16:339–40.
- 377 Jalava K, On SL, Harrington CS, et al. A cultured strain of 'Helicobacter heilmannii,' a human gastric pathogen, identified as H. bizzozeronii: evidence for zoonotic potential of Helicobacter. *Emerging Infect Dis* 2001;7:1036–8.
- 378 Mandai S, Kasagi Y, Kusaka K, et al. Helicobacter cinaedi kidney cyst infection and bacteremia in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Infect Chemother* 2014;20:732–4.
- 379 Liu J, He L, Haesebrouck F, et al. Prevalence of coinfection with gastric non-Helicobacter pylori Helicobacter (NHPH) species in Helicobacter pylori-infected patients suffering from gastric disease in Beijing, China. *Helicobacter* 2015;20:284–90.

- 380 Debonnie JC, Donnay M, Mairesse J. *Gastrospirillum hominis* ('*Helicobacter heilmanii*'): a cause of gastritis, sometimes transient, better diagnosed by touch cytology? *Am J Gastroenterol* 1995;90:411–16.
- 381 Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, et al. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun* 2009;77:2367–75.
- 382 Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun* 2012;80:62–73.
- 383 Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:e280.
- 384 Engelbrekton A, Korzenik JR, Pittler A, et al. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 5):663–70.
- 385 Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56–66.
- 386 Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, et al. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods* 2013;92:387–97.
- 387 Marteau P, Rambaud JC. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol Rev* 1993;12:207–20.
- 388 Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:825–34.
- 389 Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705–21.
- 390 Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:182–90.
- 391 Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:522–9.
- 392 Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1290–8.
- 393 Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 2014;168:1063–9.

- 394 Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1115–19.
- 395 Trasande L, Blustein J, Liu M, et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:16–23.
- 396 Adamsson I, Edlund C, Nord CE. Impact of treatment of *Helicobacter pylori* on the normal gastrointestinal microflora. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:175–7.
- 397 Jakobsson H, Wreiber K, Fall K, et al. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Infect Dis* 2007;39:757–63.
- 398 Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003;139:483–7.
- 399 Sjölund M, Tano E, Blaser MJ, et al. Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerging Infect Dis* 2005;11:1389–93.
- 400 Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26–38.
- 401 Weber SG, Gold HS, Hooper DC, et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerging Infect Dis* 2003;9:1415–22.
- 402 Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:180–3.
- 403 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.
- 404 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.
- 405 Tong JL, Ran ZH, Shen J, 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;25:155–68.
- 406 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.
- 407 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.

- 408 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.
- 409 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.
- 410 Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:97–107.
- 411 Li S, Huang XL, Sui JZ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014;173:153–61.
- 412 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.
- 413 Szajewska H. Pooling data on different probiotics is not appropriate to assess the efficacy of probiotics. *Eur J Pediatr* 2014;173:975.
- 414 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.
- 415 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.
- 416 Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181–8.

Աղյուսակ. Ապացույցների որակի դասակարգում

Երաշխավորությունների աստիճանները և ապացուցողական մակարդակները, որոնք սատարում են Մասստրիխտ IV/Ֆլորենցիայի կոնսենսուսային զեկույցում ձևակերպված խորհրդատվությունները

Խորհրդի մակարդակը *	Ապացուցողական աստիճանը		Հետազոտությունների տիպը
A	1	1a	Ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկման համակարգային վերլուծություն (ՌՎՓ՝ լավ մեթոդաբանական որակով, հոմոգենությամբ)
		1b	Անհատական ՊԲԿՓ նեղ վստահության ինտերվալով
		1c	Անհատական ՌՎՓ՝ արդյունքների շեղման ռիսկով
B	2	2a	Կոհորտային հետազոտությունների (հոմոգենությամբ) համակարգային վերլուծություն
		2b	Անհատական կոհորտային հետազոտություն (այդ թվում ցածր որակի ՌՎՓ, օր.՝ < 80% հետազա հսկողությամբ)
		2c	Չվերահսկվող կոհորտային հետազոտություններ/ էկոլոգիական հետազոտություններ
	3	3a	Դեպք-ստուգիչ հետազոտությունների(հոմոգենությամբ) համակարգային վերլուծություն
		3b	Առանձին դեպք-ստուգիչ հետազոտություն
C	4		Դեպքերի շարքեր/ վատ որակի կոհորտային կամ դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ
D	5		Փորձագետների կարծիք՝ առանց բացահայտ քննադատական գնահատման, կամ հիմնված ֆիզիոլոգիայի, հիմնարար հետազոտությունների կամ «առաջնային սկզբունքների» վրա

*Երաշխավորության բարձրագույն աստիճանը միշտ չէ, որ համապատասխանում է ապացուցողական բարձրագույն մակարդակին:

Պատասխանատու համակարգող

Հակոբյան Գ. Ս., ք.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 4 ամբիոնի դոցենտ:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- **Գրիգորյան Է. Հ.**, ք.գ.դ., պրոֆեսոր, ՀՀ ԱՆ գլխավոր գաստրոէնտերոլոգ, գիտության վաստակավոր գործիչ, Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի նախագահ
- **Եգանյան Գ. Ա.**, ք.գ.դ., ԵՊԲՀ պրոպեդևտիկայի ամբիոնի պրոֆեսոր
- **Փաշինյան Ն. Է.**, ք.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան թերապևտիկ նեղ մասնագիտությունների ամբիոնի դոցենտ
- **Խաչատրյան Գ. Ս.**, ք.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 3 ամբիոնի դոցենտ:
- **Մարգարյան Ն. Ա.**, ք.գ.թ., «Դիագնոստիկա» ԲՄ-ի բժշկական տնօրեն
- **Գեմիլյան Մ. Բ.**, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 4 ամբիոնի դասախոս, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության Գլխավոր ասամբլեայի անդամ: