

Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в свете профилактики рака желудка

(По итогам XXVII Международного рабочего совещания Европейской группы по изучению *Helicobacter*)

А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Modern aspects of diagnostics and treatment of *H. pylori* infection from standpoint of stomach cancer prophylaxis

(based on reports of XXVII International workshop of the European *Helicobacter* Study Group)

A. A. Sheptulin, T. L. Lapina

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Обсудить современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в свете профилактики рака желудка по итогам устных и стендовых докладов, представленных на XXVII Международном рабочем совещании Европейской группы по изучению *Helicobacter*.

Основные положения. Основное внимание было уделено связи *H. pylori* с раком желудка и эрадикации инфекции как мере профилактики развития злокачественной патологии. Представлены данные о связи *H. pylori* с другими, в том числе и негastroэнтерологическими заболеваниями. Дана сравнительная оценка эффективности различных схем эрадикационной терапии. Согласно заключению большинства работ и данным мета-аналитических исследований, наиболее эффективными в настоящее время являются схемы квадротерапии с препаратами висмута и без них.

The aim of review. To discuss modern aspects of diagnostics and treatment of *H. pylori* infection in relation of stomach cancer prophylaxis according to data of oral and poster presentations, delivered at XXVII International workshop of the European *Helicobacter* Study Group.

Summary. The main attention has been given to relation of *H. pylori* infection to stomach cancer and eradications of infection as a mean of malignancy prevention. Data on relation of *H. pylori* to other diseases, including non-gastroenterological disorders are presented. Comparative estimation of efficacy of different modes of eradication therapy is given. According to conclusion of the majority of publications and data of meta-analyses, nowadays both bismuth-based and bismuth-free quadrotherapy are considered as the most effective treatment algorithms.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Sheptulin Arkady A — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Заключение. Для оценки роли инфекции *H. pylori* в развитии различных заболеваний, а также оптимизации лечения больных требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: диагностика, профилактика, *H. pylori*, рак желудка.

Conclusion. For estimation of role of *H. pylori* infection in development of various diseases, and to improve management of patients further studies are required.

Key words: diagnostics, prophylaxis, *H. pylori*, stomach cancer.

С 11 по 13 сентября 2014 г. в Риме (Италия) проходило XXVII Международное рабочее совещание Европейской группы по изучению *Helicobacter* (European Helicobacter Study Group). В нем приняли участие известные специалисты в этой области — лауреат Нобелевской премии за открытие роли инфекции *H. pylori* в развитии заболеваний желудка В. Marshall (Австралия), F. Vazzoli и G. Gasbarrini (Италия), J. Gisbert (Испания), P. Malfertheiner (Германия), F. Megraud (Франция), С. O'Morain (Ирландия), Т. Rokkas (Греция) и др.

К. Sugano (Япония) представил информацию о Киотском консенсусе, посвященном проблеме хронического гастрита, в частности его новой, пока не опубликованной классификации. Была подчеркнута необходимость создания такой классификации, учитывая несовершенство прежней, приведенной в *Международной классификации болезней десятого пересмотра* (МКБ-10). К сожалению, доклад не отражал содержания новой классификации, а носил, скорее, характер «протокола о намерениях». Вместе с тем автор подробно остановился на одном из разделов классификации, посвященном соотношению понятий «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия». Принято согласованное решение, что в тех случаях, когда после эрадикации *H. pylori* диспепсические жалобы исчезают, следует пользоваться термином «диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*». Термин «функциональная диспепсия» предложено сохранить только для тех больных с диспепсическими жалобами, у которых отсутствует инфекция *H. pylori* или же которые продолжают предъявлять жалобы после проведенной эрадикации.

М. Varbanova и P. Malfertheiner (Германия), обследовав значительное число больных с активным гастритом, подтвержденным гистологически выраженной инфильтрацией слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными лейкоцитами, лишь в 3,4% случаев не смогли выявить *H. pylori*, несмотря на большое число применявшихся методов диагностики. Тем не менее, авторы сочли целесообразным выделять в качестве отдельной формы хронического гастрита — хронический активный гастрит, не ассоциированный с *H. pylori* [1].

Целая серия докладов была посвящена «внежелудочным» эффектам инфекции *H. pylori* и ее связи с другими заболеваниями. По-прежнему

противоречиво оценивается роль *H. pylori* в развитии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Так, F. Dimoulis и соавт. (Греция) показали, что у больных ГЭРБ в целом по группе частота обнаружения инфекции (51,4%) существенно не отличалась от таковой в контрольной группе (55,7%), однако при выраженных стадиях эзофагита (С и D по Лос-Анджелесской классификации) она была существенно ниже (35,5%), что, по мнению авторов, свидетельствует о протективной роли *H. pylori* в развитии ГЭРБ [2]. В то же время В. В. Цуканов и соавт. (Россия), наблюдая в течение 5 лет после эрадикации *H. pylori* больных с различными формами ГЭРБ, не смогли подтвердить отрицательное влияние элиминации инфекции на течение заболевания [3].

G. Murphy и соавт. (США, Германия, Финляндия) изучали частоту выявления антител к *H. pylori* при канцероматозном поражении разных отделов билиарного тракта, которая составила: 100% — при раке желчного пузыря, 97% — при холангиокарциноме внепеченочных протоков, 96% — при холангиокарциноме внутриспеченочных протоков, 94% — при гепатоцеллюлярной карциноме, 91% — при раке фатерова соска и 88% — в контрольной группе. Суммарный *относительный риск* (ОР) развития рака билиарного тракта у серопозитивных больных по сравнению с серонегативными пациентами оказался равным 5,47 [4].

Д.М.М. Queiroz и соавт. (Бразилия, Великобритания) показали высокий риск развития железодефицитной анемии у детей, инфицированных CagA-штаммами *H. pylori*, что авторы объяснили нарушением всасывания железа в условиях развивающейся гипохлоридрии [5].

Хорошо известна точка зрения о протективной роли инфекции *H. pylori* в развитии *хронических воспалительных заболеваний кишечника* (ХВЗК). М. Kogі и соавт. (Израиль) привели противоположные данные, согласно которым у детей с ХВЗК частота выявления антител к инфекции (69,6%) выше, чем у детей контрольной группы (59,7%) [6].

Получила продолжение точка зрения о роли *H. pylori* в развитии *ишемической болезни сердца* (ИБС). S. Zaika и соавт. (Украина) показали, что у *H. pylori*-положительных больных ИБС по сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами отмечается достоверно более высокий уровень

общего холестерина и С-реактивного белка [7]. F. Franceschi и соавт. (Италия) обнаружили, что у больных с острым инфарктом миокарда, протекавшим с подъемом сегмента ST, антитела к CagA-штаммам *H. pylori* выявлялись почти в 4 раза чаще (33,1%), чем в контрольной группе (9%) [8].

По мнению F. Bugli и соавт. (Италия), важную роль в развитии поражений стенки сосудов при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori* играет механизм молекулярной мимикрии, вследствие чего антитела к указанным штаммам реагируют с антигенами эндотелиальных клеток, отрицательно влияя на их функцию [9].

N. Di Simone и соавт. (Италия) изучали выявляемость антител к CagA-штаммам *H. pylori* у беременных. Оказалось, что при эклампсии беременных частота обнаружения этих антител составила 65,4%, при отсутствии этого осложнения — 33,3% ($p < 0,001$). Авторы объясняют неблагоприятное влияние *H. pylori* способностью антител к CagA-штаммам инфекции связываться с клетками трофобласта, нарушая их функции [10]. С. Г. Бурков и соавт. (Россия), обследовав 200 беременных женщин, показали, что существует положительная корреляция между наличием антител к *H. pylori* и частотой, выраженностью и продолжительностью периода раннего токсикоза, частотой и выраженностью анемии, а также частотой вагинального кандидоза [11].

E. Moretti и соавт. (Италия) обнаружили у мужчин, инфицированных CagA-положительными штаммами *H. pylori*, повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сперме, что сопровождалось уменьшением подвижности сперматозоидов. По-видимому, это исследование подтолкнет к более активному проведению эрадикации у мужчин, инфицированных *H. pylori*. Во всяком случае у участников совещания данная работа вызвала очень большой интерес [12].

D. Asaoka и соавт. (Япония) в процессе изучения возможной ассоциации инфекции *H. pylori* и остеопороза установили, что ОР его возникновения у инфицированных пациентов составляет 5,33 [13].

Как известно, выдвинута гипотеза о связи инфекции *H. pylori* и болезни Альцгеймера. С. Roubaud-Baudron и соавт. (Франция) провели экспериментальные исследования на мышах, которых при рождении инфицировали *H. pylori*. У животных в возрасте 6 месяцев в головном мозге выявлялись отложения амилоида, а в возрасте 10 месяцев отмечались нарушения поведения. По мнению авторов, полученные данные делают целесообразным продолжение исследований в этой области [14].

Значительное число докладов было посвящено оптимизации лечения инфицированных лиц и сравнительной оценке эффективности различных схем

эрадикационной терапии. A.G. McNicholl и соавторы из 24 европейских государств (Испания, Италия, Словения, Норвегии, России, Украины, Греции, Литвы, Латвии и др.) привели результаты пан-европейского исследования, включавшего 5792 больных (так называемый пан-европейский регистр). Врачи в разных странах наиболее часто (в 63%) при проведении эрадикации отдают предпочтение стандартной тройной терапии. Однако исследование показало, что эффективность стандартной тройной терапии в настоящее время субоптимальна. Уровень эрадикации *H. pylori* более чем в 90% был достигнут в случае использования висмут-содержащей квадротерапии, увеличения продолжительности лечения до 14 дней и/или применения схемы с эзомепразолом [15].

В другом своем докладе A.G. McNicholl и соавт. (Испания) представили данные мета-анализа 62 работ, включавших более 15000 больных и сравнивавших эффективность стандартной терапии, квадротерапии с висмутом, последовательной терапии и квадротерапии без висмута («сопутствующей»). По результатам проведенного анализа в качестве терапии первой линии наиболее эффективной является 10-дневная квадротерапия без препаратов висмута, а в качестве терапии второй линии — 10-дневная квадротерапия с их применением [16].

S. D. Georgopoulos и соавт. (Греция) сравнили эффективность 10-дневных курсов последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута и пришли к заключению, что частота эрадикации *H. pylori* при использовании квадротерапии без препаратов висмута значительно (93,4%) превосходит таковую при назначении последовательной терапии (83,8%), но только в случае отсутствия резистентности инфекции к обоим антибиотикам (кларитромицину и метронидазолу), применявшимся в схемах эрадикации [17].

J. Kim и соавт. (Южная Корея) сопоставили между собой эффективность стандартной тройной терапии, последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута, проводившихся в течение 10 дней, и показали, что частота достигнутой эрадикации составила соответственно 79,7, 86,0 и 96,2%, наилучшими были результаты квадротерапии без препаратов висмута [18].

O. P. Nyssen и соавт. (Италия, Испания, Великобритания) привели данные Кохрейновского мета-анализа, согласно которым эффективность эрадикации при применении последовательной терапии существенно (84%) превышала таковую при использовании 7- или 10-дневной стандартной тройной терапии (74%). Однако эти различия исчезали, если продолжительность стандартной тройной терапии составляла 14 дней [19]. Сходные результаты представлены в докладе G. Losurdo и соавт. (Италия) [20].

Р. Malferttheiner (Германия) в своем докладе очень высоко оценил терапевтические возможности схем с препаратами висмута, позволяющих достичь эрадикации *H. pylori* у 92% больных и оказывающихся эффективными даже при применении их в качестве схем третьей линии, когда использование стандартной тройной терапии, а затем тройной терапии с левофлоксацином не приносило успеха. В заключение он призвал чаще использовать препараты висмута в терапии первой, второй и третьей линий.

Согласно наблюдениям Н. Захаровой и И. Савиловой (Россия), добавление висмута трикалия дицитрата к 10-дневной стандартной тройной терапии позволяло повысить частоту эрадикации в регионе с высокой устойчивостью к кларитромицину до 97% (при анализе результатов по методике *per protocol*) [21].

В. S. Moon (Корея) показал, что 10-дневный курс квадротерапии с висмута трикалия дицитратом дает более высокую частоту эрадикации (85,3%) по сравнению с курсами последовательной терапии (75,0%) и квадротерапии без препаратов висмута (80,2%) аналогичной продолжительности при отсутствии каких-либо различий между группами в частоте побочных эффектов [22]. Как продемонстрировали В. Jang и соавт. (Корея), эффективность 10-дневной квадротерапии с препаратами висмута (82,1%) оказалась выше, чем эффективность последовательной терапии (60,7%), и при применении их в качестве схем второй линии [23].

А. Gasbarrini (Италия) обратил внимание на значительные колебания прироста частоты эрадикации (в пределах 2,8–17%) при добавлении к схемам эрадикации пробиотиков. При этом новый пробиотик *Bacillus clausii* продемонстрировал отчетливую антикlostридиальную активность и снижал риск развития антибиотикоассоциированной диареи.

Z. Lv и соавт. (Китай) представили данные мета-анализа 21 рандомизированного контролируемого исследования, посвященного эффективности добавления пробиотиков к схемам эрадикации. Установлено, что пробиотики позволяют повысить уровень эффективности эрадикации до 83,8%, снизив при этом частоту побочных реакций [24].

Ряд работ был посвящен оценке резистентности штаммов *H. pylori* к различным антибиотикам. Изучавшиеся показатели колебались в широких пределах. Так, частота резистентности *H. pylori* к кларитромицину составила: в Тайланде — 3,7%, Лаосе — 12,6%, Бразилии — 12,5%, Греции — 25,5%, Иране — 30,4%, Монголии — 35%, Испании — 53,8%. Эти показатели в отношении метронидазола оказались такими: 34,7% — в Греции, 34,9% — в Испании, 36% — в Тайланде, 68,4% — в Монголии, 81,6% — в Иране. Применительно к левофлоксацину они составили: 7,2% — в Тайланде, 13,4% — в Лаосе,

9,2% — в Греции, 11,1% — в Бразилии, 43,0% — в Иране (Mahachai V. и соавт., Тайланд, Лаос [25]; Alarcon T. и соавт., Испания [26]; Martinez-Gonzales B. и соавт., Греция [27]; Siavoshi F. и соавт., Иран [28]; Martins G. M. и соавт. [29], Бразилия; Mandkhai B. и соавт. [30], Монголия; и др.).

Завершая краткий обзор устных и стендовых докладов, представленных на Международном рабочем совещании по изучению инфекции *H. pylori*, можно прийти к заключению, что основное внимание в настоящее время сосредоточено на изучении связи этой инфекции с различными заболеваниями, а также на разработке новых показаний к проведению эрадикации, в том числе для профилактики рака желудка и оптимизации схем лечения. Решение этих вопросов требует продолжения научных исследований.

14.09.2014 г. состоялось заседание российского Совета экспертов, занимающихся изучением проблемы *H. pylori*, с обсуждением итогов XXVII Международного рабочего совещания Европейской группы по изучению *Helicobacter*. Заседание было посвящено оптимизации лечебной тактики при выявлении этой инфекции как важного направления в профилактике рака желудка. На нем присутствовали: профессор О. П. Алексеева (Нижний Новгород), профессор С. А. Алексеенко (Хабаровск), профессор Н. В. Захарова (Санкт-Петербург), профессор А. В. Кононов (Томск), профессор С. А. Курилович (Новосибирск), доцент Т. Л. Лапина (Москва), профессор М. Ф. Осипенко (Новосибирск), профессор Г. Н. Тарасова (Ростов), профессор Л. П. Фаизова (Уфа), профессор А. А. Шептулин (Москва).

Заслушав и обсудив доклады Т. Л. Лапиной, А. В. Кононова, А. А. Шептулина, Н. В. Захаровой, Совет экспертов пришел к следующему заключению.

1. Профилактика рака желудка является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии и онкологии. Ежегодно в мире регистрируется 1400 000 новых случаев заболевания, а общая пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 20–30%, что объясняется поздним обнаружением опухоли у большинства больных.

2. Главную роль в возникновении рака желудка играет инфекция *H. pylori*, вызывающая последовательную цепь изменений слизистой оболочки (хронический поверхностный гастрит → мультифокальный атрофический гастрит с кишечной метаплазией → дисплазия эпителия), ведущих в конечном итоге к развитию опухоли.

3. Меры профилактики включают в себя обязательное проведение эрадикации *H. pylori* у больных хроническим гастритом, функциональной диспепсией, у пациентов, перенесших частичную резекцию желудка, у родственников больных

раком желудка первой степени родства, лиц, вынужденных длительное время получать *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). У пациентов, перенесших операцию по поводу рака желудка (эндоскопическую резекцию, частичную гастрэктомию) показано проведение эрадикационной терапии с целью предупреждения рецидива.

4. В качестве скрининговых исследований для выявления больных с атрофическими формами хронического гастрита может применяться определение уровня гастрина, а также пепсиногена-I и пепсиногена-II в сыворотке крови, позволяющее косвенно установить наличие атрофии слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка.

5. В качестве схемы эрадикационной терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная схема, включающая назначение ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней. С целью повышения эффективности этой схемы рекомендуется добавление к ней висмута трикалия дицитрата в дозе по 240 мг 2 раза в сутки, а также двухкратное увеличение дозы ИПП.

6. Альтернативной схемой эрадикации первой линии (в частности, при наличии аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда) служит квадротерапия с препаратами висмута (ИПП в стан-

дартных дозах 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в сутки, тетрациклин по 1000 мг 2 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10–14 дней.

7. Основными схемами эрадикационной терапии второй линии служат квадротерапия с препаратами висмута и тройная терапия с левофлоксацином (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, в комбинации с амоксициллином в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и левофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки), назначаемая гастроэнтерологом.

8. Эрадикационная терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности штаммов *H. pylori* к антибиотикам.

9. При правильном применении схем эрадикации вероятность достижения полной элиминации *H. pylori* составляет 80–90% и выше.

10. При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после курса эрадикационной терапии целесообразно продолжить прием висмута трикалия дицитрата до 4–8 нед с целью улучшения протективных свойств слизистой оболочки желудка.

11. После успешной эрадикационной терапии пациенты с атрофическим гастритом продолжают оставаться в группе повышенного риска развития рака желудка и должны находиться под диспансерным наблюдением с проведением контрольных эндоскопических исследований.

Список литературы

1. Varbanova M., Frauenschlager K., Langner S., Link A., Malfertheiner P. Active gastritis in *Helicobacter pylori* negative patients: A new entity? *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):160.
2. Dimoulios F., Tsikrika E., Kontotasios K., Panteleakis K. Protective role of *Helicobacter pylori* infection against severe reflux esophagitis. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1); Abstract no. P08.09:117.
3. Tsukanov V. V., Onuchina E. V., Vasyutin A. V., Amelchugova O. S., Tonkikh J. L. *H. pylori* eradication does not affect the GERD course in elderly patients: the results of a 5-year prospective study. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):116.
4. Murphy G., Michel A., Taylor P. R., Albanes D., et al. Serological association of *Helicobacter pylori* proteins and biliary tractcancer in the ATBC study. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):87.
5. Queiroz D. M. M., Braga L. L. C., Perry S. L., Rocha A. M. C., Rocha J. A., Crabtree J. E. *H. pylori* (HP) infection with CagA-positive strains is associated with anemia in infants and toddlers. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl. 1):81.
6. Kori M., Klein-Daniel R., Yahav J. A high prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children with inflammatory bowel disease. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):118.
7. Zaika S., Paliy I., Vavrinchuck V. The influence of *Helicobacter pylori* on lipid metabolism in patient with coronary heart disease. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):116.
8. Franceschi F., Tortora A., Roberto M., Niccoli G., et al. Role of CagA-positive strains of *H. pylori* in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):83.
9. Bugli P., Franceschi F., Tinelli G., Cacaci M., et al. Human antibody response against *Helicobacter pylori* CagA may play a role in atherosclerotic-related disease through molecular mimicry mechanisms. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):117.
10. Di Simone N., Tersigni C., di Nicuolo F., Castellani R., et al. *Helicobacter pylori* and preeclampsia: role of anti-CagA antibodies on placental development. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):88.
11. Burkov S. G., Bordin D., Markina N. F., Sharapova E. I. *H. pylori* and clinical course of pregnancy. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):115.
12. Moretti E., Collodei G., Campagna M., Sonelli S., Iacoponi F., Figura N. Semen levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are increased in CagA positive *H. pylori* infection and may cause sperm alterations. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):88.
13. Asaoka D., Nagahara A., Shimada Y., Osada T., Hojo M., Watanabe S. The relationship between *H. pylori* infection and osteoporosis in Japan. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):115.
14. Roubaud-Baudron C., Blaszczyk L., Varon C., Chambonnier L., et al. Does *Helicobacter pylori* infection impact the course of Alzheimer's disease? An animal study. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):87.
15. McNicholl A. G., Gassbarrini A., Tepes B., Lerang F., et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): first-line treatments. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):129.
16. McNicholl A. G., Catala-Lopez F., Tobias A., Gisbert P. A network meta-analysis of first-line *H. pylori* eradication regimens. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):79.
17. Georgopoulos S. D., Xirouchakis E., Zampeli E., Martines-Gonsales B., et al. A randomised study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the

- eradication of *Helicobacter pylori*, in a high claritrimycin resistance area. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):80.
18. Kim J., Kim J., Kim B., Kim H., et al. Triple therapy, sequential therapy, and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a multicenter, randomized, controlled trial. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl. 1):80.
 19. Nyssen O.P., McNicholl A.G., Megraud F., Savarino V., et al. Meta-analysis of sequential versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: final results of a Cochrane systematic review. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):129.
 20. Losurdo G., Giorgio F., Monno R., di Leo A., Ierardi E. Sequential versus prolonged triple therapy meta-analysis may be influenced by «geographical weighting». *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):131.
 21. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of modified triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate *H. pylori* in Saint-Petersburg population. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):140
 22. Moon B.S. Comparison of the efficacy of 10 day-triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy with sequential therapy and concomitant therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):133.
 23. Jang B., Kim S., Lee S., Yang C. Comparison of 10-day sequential therapy with bismuth based quadruple therapy for second line *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):138.
 24. Lv Z., Xie Y., Wang F., Zheng H., et al. The efficacy and safety of probiotics as adjuvant agent for *Helicobacter pylori* infection: an meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):133.
 25. Mahachai V., Ratanachuek T., Myint T., Pittayanon R., et al. Antibiotic resistant pattern of *Helicobacter pylori* infection in the south and southeast Asian countries. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):146.
 26. Alarcon T., Saez S., Merchan B., Rubio B., Gomez de Olea F., Ramirez E. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* and its relationship with consumption of antibiotics. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):146.
 27. Martinez-Gonzales B., Papadokas K., Psarrakos P., Roma E., et al. High rate of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from children in Greece: a retrospective study, 2000-2013. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):148.
 28. Siavoshi F., Hosseini F., Shahreza S., Khalili samani S., Afshar B. Increase in the resistance rates of *H. pylori* isolates after 5 years. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl. 1):153.
 29. Martins G.M., Lima K.S., Cota B.D., Sanches B.S.F., Moretzsohn L.D., Coelho L.G.V. Molecular detection of clarithromycin and fluoroquinolones resistance in *Helicobacter pylori* infection, directly applied to gastric biopsies, in a Brazilian urban population. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):150.
 30. Mandkhai B., Munkhdelger Y., Bira N., Sarantuya J. Drug resistant *H. pylori* strains isolated in Mongolia. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):151.