

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ «ОТКРЫТИЕ» *HELICOBACTER PYLORI* СТАЛО «РЕВОЛЮЦИЕЙ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Представлены основные итоги 25-летнего изучения инфекции Helicobacter pylori (HP), ее связи с развитием гастро-дуоденальных заболеваний — хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка, мальтомы желудка. Рассматриваются методы диагностики HP-инфекции, стратегия, тактика и эффективность эрадикационной терапии. Приводятся аргументы и факты, во многом дезавуирующие утверждения сторонников ведущей роли HP-инфекции в развитии основных гастро-дуоденальных заболеваний, а также результаты изучения в норме и при патологии мукозной микрофлоры желудка, в состав которой входит много других бактерий, помимо HP, обладающих адгезивностью, инвазивностью (в отличие от HP) и вирулентностью, в том числе уреазной активностью. Обсуждаются причины неудач эрадикации HP.

Ключевые слова: Helicobacter pylori; гастро-дуоденальные заболевания; диагностика; эрадикационная терапия.

HAS THE DISCOVERY OF *HELICOBACTER PYLORI* ACTUALLY MADE A REVOLUTION IN GASTROENTEROLOGY?

Ya.S. Tsimmerman

D.A. Vagner Perm State Medical Academy, Russia

Part 1 of this paper presents a brief description of the results of 25 year investigations of H.pylori infection and its contribution to the development of gastroduodenal pathology (chronic hepatitis, ulcer disease, stomach cancer, gastric maltoma) with reference to its diagnostics, strategy and efficacy of eradication therapy. Part 2 contains arguments and facts that contradict opinions in favour of the leading role of H.pylori infection in pathogenesis of major gastro-duodenal disorders as well as results of the studies of normal and anomalous gastric mucosal microflora comprising numerous bacteria, besides H.pylori, exhibiting such properties as adhesiveness, invasiveness (unlike H.pylori), virulence, and urease activity. The causes behind the failure of eradication therapy are discussed with reference to the decrease of its effectiveness to the critical level attributable largely to misjudgements of the authors of Maastricht recommendations.

Key words: Helicobacter pylori; gastroduodenal pathology; diagnostics; eradication therapy.

«Открытие» *Helicobacter pylori* (HP) связывают с именами двух австралийских ученых J. Warren и В. Marshall, которые в 1983 г. опубликовали в журнале Lancet статью об обнаруженной ими в слизистой оболочке желудка (СОЖ) человека ранее неизвестной бактерии, названной первоначально *Campylobacter pyloridis*, которую им удалось выделить в чистой культуре [1, 2]. Тогда же они установили, что эти бактерии часто колонизируют СОЖ у больных хроническим гастритом (ХГ) и язвенной болезнью (ЯБ) [3].

Сам факт обнаружения неизвестной науке бактерии нельзя считать каким-то экстраординарным событием в микробиологии: помимо десятков тысяч известных бактерий, среди которых несколько сотен болезнетворных, существует значительное количество неизвестных [4], которые еще ждут своего «открытия».

Как известно, первоначально «открытие» HP было встречено скептически, однако вскоре началось изучение эпидемиологии HP-инфекции, молекулярно-биологических основ изменчивости, вирулентных свойств, а также ее возможной связи с различными гастро-дуоденальными заболеваниями: с ХГ и ЯБ, затем с раком желудка (РЖ) и мальтомой желудка [5—8]. Более того, стали искать связь между HP-инфекцией и различными внежелудочными заболеваниями, причем не только гастроэнтерологическими, но и кардиоваскулярными, неврологическими, аллергическими и др. [6—9]. Этим попыткам распространить значение HP-инфекции на возможно большее количество идиопатических заболеваний даже придумали «звучное» название «инфекционный ренессанс» [10].

Параллельно разрабатывали различные методы диагностики HP-инфекции (инвазивные и неинвазивные) и изучали эффективность применения антибактериальных средств с целью уничтожения (эрадикации) HP [11].

Ортодоксальные сторонники концепции о ведущей роли HP в развитии гастро-дуоденальных заболеваний в разное время сформулировали постулаты (положения, принимаемые без доказательств). Особенно усердствовал в этом отношении американский гастроэнтеролог D. Graham. Приведем некоторые из его высказываний: «Хороший» HP — только мертвый HP»; «Нет HP — нет ЯБ»; «HP — патогенный микроорганизм, который служит главной причиной ЯБ»; «Язва должна рассматриваться как местное проявление бактериальной инфекции (HP)»; «Эрадикация HP приводит к полному излечению ЯБ»; «Дуоденальная язва — это инфекционная болезнь, а антибактериальная терапия лечит причину, а не структурный дефект»; «ЯБ уходит в историю» и др. [12].

Мы постараемся в дальнейшем аргументированно дезавуировать эти безапелляционные высказывания D. Graham, поскольку они не имеют под собой доказательной базы.

Всестороннее изучение HP-инфекции на протяжении последних 25—30 лет позволило установить ряд бесспорных фактов.

♦ HP — это грамотрицательный микроаэрофильный спиралевидной формы микроорганизм, имеющий на одном своем конце 4—5 жгутиков, благодаря которым он способен свободно перемещаться в надэпителиальной желудочной слизи в поисках оптимальных условий для существования в СОЖ (уровень pH, осмолярность и т. п.).

♦ HP колонизируют надэпителиальную желудочную слизь, наружную поверхность однослойного цилиндрического желудочного эпителия и межклеточные пространства, разрушая межклеточные контакты. В подэпителиальном пространстве и в эпителии желудочных желез HP, как правило, не обнаруживают.

♦ *HP* не могут колонизировать ни многослойный плоский эпителий пищевода, ни цилиндрический эпителий кишечника, в том числе эпителий двенадцатиперстной кишки (ДПК), за исключением очагов желудочной метаплазии.

♦ *HP* — это неинвазивный микроорганизм, жизнедеятельность которого ограничена желудочным компарментом.

♦ Установлен полиморфизм штаммов *HP*, колонизирующих СОЖ, обусловленный высокой частотой их мутаций, что послужило основанием называть их «хамелеонами». Мутациям подвергаются прежде всего гены, необходимые для адаптации *HP*, причем за счет рекомбинантных мутаций *HP* легко изменяют свои свойства.

♦ *HP* — сравнительно молодой микроорганизм: его возраст не превышает 10—11 тыс. лет [13].

♦ В 1989 г. С. Goodwin и соавт. [14] установили, что вновь выделенную бактерию следует отнести не к *Campylobacter*, а к *Helicobacter*.

♦ В 1987 г. Н. Bower [15] выяснил, что геном *HP* имеет циркулярную структуру и состоит из 1667 основных пар (генов), и предпринял попытку установить последовательность генов в геноме *HP*.

♦ В неблагоприятных условиях для существования *HP* в СОЖ они трансформируются из спиралевидной формы (helical-like) в кокковидную (coccoid-like), в которой резко снижен обмен веществ и утрачена репродуктивная способность, но повышена устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды. Кокковидные формы *HP* способны к транзиту по кишечнику и, возможно, к сохранению во внешней среде (вода, почва): правда, пока их там обнаружить не удалось. Попав в благоприятные условия, кокковидные формы бактерий подвергаются реверсии, вновь превращаясь в вегетативные (спиралевидные) формы. Полагают, что кокковидные формы *HP*, являясь одним из вариантов их жизнедеятельности, обеспечивают сохранность вида при его «вытеснении» из привычной экологической ниши в не свойственные для их обитания условия [12, 16].

♦ Основным резервуаром *HP*-инфекции является сам человек, причем взаимное инфицирование происходит главным образом фекально-оральным путем. Велика роль внутрисемейной передачи *HP*, особенно в детском возрасте [17].

♦ На поздних стадиях эволюции часть штаммов *HP* приобрела «островок патогенности» (pathogenicity-associated island), который располагается на участке хромосомной ДНК. Предполагают, что его появление является результатом горизонтальной передачи «островка патогенности» *HP* от какого-то другого микроорганизма [12, 18]. В определенных условиях возможна утрата *HP* «островка патогенности» и вирулентных свойств [19].

♦ В процессе изучения «островка патогенности» в *HP* были выделены гены цитотоксичности: *cagA* (cytotoxin-associated gene A), *vacA* (vacuolating-associated cytotoxin A), *iceA* (induced by contact with epithelium) и *babA* (blood-group associated binding adhesion) [10, 12, 18, 21]. Наиболее важным из них является белок CagA, который индуцирует воспалительный процесс в СОЖ за счет стимуляции синтеза мощного хемоаттрактанта — интерлейкина (ИЛ) 8. Ген *cagA* кодирует белки особой системы секреции четвертого типа, а гены секреции белка четвертого типа обеспечивают транспорт CagA-протеина внутрь эпителиальной клетки, вызывая воспаление, экстравазацию нейтрофилов с выработкой ими активных метаболитов кислорода, а также агрессию тромбоцитов, микротромбозы в капиллярах СОЖ и запуск «цитокинного каскада» с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α и др.). В СОЖ повышается синтез гастрина, стимулирующего кислотообразование и снижается про-

дукция соматостатина, тормозящего желудочную секрецию, что приводит к гиперсекреции и гиперацидности желудочного сока. Одновременно развиваются местные иммунные реакции. CagA-положительные штаммы *HP* изменяют уровни пролиферации и апоптоза эпителиоцитов СОЖ [20]. Ген *cagA* считают маркером вирулентности *HP* [18].

Ген *vacA* представляет собой цитотоксин, вызывающий вакуолизацию и гибель эпителиоцитов путем образования пор в цитоплазматической мембране клеток. Хотя ген *vacA* присутствует почти во всех штаммах *HP*, цитотоксическое действие оказывает только 50% из них. Ген *vacA* имеет аллели s (s1, s1a, s1b) и m (m1 и m2); полагают что более токсичны штаммы *HP*, содержащие As1/m1.

Ген *iceA* существует в двух вариантах: *iceA1* и *iceA2*, из которых более токсичным считают *iceA1*.

Ген *babA* способствует адгезии *HP* на эпителиоцитах СОЖ за счет взаимодействия лигандов бактерий с рецепторами клеток и тканей [18, 20, 21].

♦ В «островке патогенности» сосредоточены детерминанты вирулентности: уреаза (ген *ureA1*), адгезин (ген *hpaA*), супероксиддисмутаза (ген *sodA*), вакуолизирующий цитотоксин (ген *vacA*) и каталаза (ген *catA*) [18].

Уреаза, разрушая мочевину, входящую в состав пищи, поступающей в желудок, образует аммиак, который повреждает эпителиоциты СОЖ [18].

♦ *HP*-инфекция широко распространена на всех континентах земного шара и во всех этнических группах населения (начиная с детского возраста): до 60% населения планеты инфицировано *HP*, особенно в развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки, где контаминация населения *HP* достигает 90% [22].

В России распространенность *HP*-инфекции у детей 5—10 лет составляет 29%, 11—14 лет — 56%, а у взрослых достигает 70—92% [23].

Вместе с тем большинство людей, инфицированных *HP* (примерно 70%), остаются здоровыми бактерионосителями [22, 24, 25].

Считают, что контаминация СОЖ *HP* существует уже много тысячелетий [26]. *HP* сумели приспособиться к существованию в кислой среде желудка, обладающей бактерицидными свойствами, благодаря наличию разнообразных фенотипов *HP* [27].

♦ *HP* персистируют в организме человека всю его жизнь, однако клинические последствия их жизнедеятельности наблюдаются менее чем у 1% инфицированных [12] и у них развиваются *HP*-ассоциированные заболевания: *HP*-ассоциированный ХГ составляет 65—80%, *HP*-ассоциированная ЯБ — 12—15%, *HP*-ассоциированный дистальный РЖ — 1%, а мальтома желудка — 0,5% [20, 28].

♦ Утверждают, будто у *HP*-инфекции в желудке нет конкурентов [12]. Только *HP* благодаря уникальной способности к рекомбинантным мутациям сумели приспособиться к существованию в кислой среде желудка.

♦ Как известно, для подтверждения этиологической роли микроорганизма в развитии конкретного заболевания, в том числе гастроэнтерологического, он должен соответствовать требованиям триады Коха: микроорганизм должен быть всегда обнаружен у человека, страдающего определенным заболеванием, и у других людей, вызывая у них аналогичную болезнь; возбудитель болезни может быть взят у больного и культивироваться вне него (при посеве на бактериальные среды); микроорганизм, полученный от больного и выделенный в чистой культуре при заражении им восприимчивого к нему индивидуума, должен вызывать у него то же заболевание.

Некоторые авторы предлагают дополнить постулаты Коха еще одним пунктом: уничтожение (эрадикация) микроорганизма должна приводить к исчезновению клинических симптомов болезни и к выздоровлению [12].

Один из первооткрывателей *HP* В. Marshall, чтобы доказать этиологическую роль этих бактерий при ХГ и ЯБ, совершил мужественный поступок, приняв внутрь концентрированную суспензию чистой культуры *HP* (10^9 микробных тел). Этот рискованный эксперимент, однако, не дал ожидаемого результата: через 7—10 дней у исследователя развилась классическая клиническая картина острого гастрита, которая через некоторое время исчезла без всяких последствий. Таким же результатом завершился еще один аналогичный эксперимент с самозаражением культурой *HP* [29].

Впоследствии стали утверждать, что в 10% случаев острый *HP*-ассоциированный гастрит способен эволюционировать в антральный неатрофический ХГ (типа В). Известный патоморфолог Л.И. Аруин [30] считает, что *HP* являются триггером, «запускающим» острый воспалительный процесс в желудке, который в ряде случаев приводит к хронизации заболевания [30].

◆ Еще более сложной оказалась проблема «*HP*-инфекция и ЯБ». Основной инфекционной концепции происхождения ЯБ стала воспалительная (гастритическая) теория, которая была предложена еще в далеком 1923 г. I. Konjetzny, но вскоре отвергнута учеными того времени.

Согласно этой концепции, под влиянием *HP*-инфекции сначала развивается антральный неатрофический ХГ, который стали именовать «ХГ язвенного типа». Он характеризуется гипергастринемией, гиперсекрецией и гиперацидностью желудочного сока, снижением продукции соматостатина — ингибитора желудочной секреции. Эти изменения приводят к повреждению поверхностного эпителия, микроциркуляторным расстройствам с образованием пристеночных тромбов в микрососудах СОЖ, к ишемии, микроинфарктам и сопровождаются уменьшением образования противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), активацией макрофагов собственной пластинки СОЖ, стимулирующих синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8), а также ИЛ-12, высвобождающего фактор некроза опухолей α и интерферон γ натуральными киллерами (НК-клетками), которые несут ответственность за местный иммунный ответ. В результате повышается активность «факторов агрессии» и снижается активность «факторов защиты» (слизисто-бикарбонатный барьер желудка; регенераторная способность эпителиоцитов), ухудшается местный кровоток и т. п. Эти изменения создают условия для образования язвенного дефекта в желудке [31, 32].

Для объяснения патогенеза ЯБ ДПК, ассоциированной с *HP*, была предложена концепция «протекающей крыши» (leaking roof concept), или «каскада» [33]. В результате гиперсекреции и гиперацидности желудочного сока у больных, страдающих ХГ язвенного типа, происходит длительная «ацидофикация» луковицы ДПК, следствием которой является образование в ней очагов желудочной метаплазии, которые колонизируют *HP*, мигрирующие из антрального отдела желудка, что приводит к развитию хронического дуоденита (бульбита) и образованию язвы.

◆ Эпидемиологические исследования установили определенную связь контаминации СОЖ *HP* с развитием дистального (пилороантрального) РЖ: при колонизации СОЖ *HP* частота дистального РЖ увеличивается в 1,4—4,2 раза [34, 35].

Комбинированный анализ 800 подтвержденных случаев дистального РЖ в многоцентровых контролируемых исследованиях показал, что при наличии в СОЖ *HP*-инфекции коэффициент риска развития дистального РЖ близок к 2,5 [34]. Согласно взглядам Р. Согреа [35] — одного из ведущих специалистов по проблеме РЖ, наблюдается определенная последовательность (этапность) в развитии РЖ. Сначала формируется *HP*-ассоциированный неатрофический антральный ХГ,

который со временем распространяется в антрально-дистальном направлении, поражая и фундальный отдел желудка; затем в течение многих лет в СОЖ развивается и прогрессирует атрофический процесс, который завершается формированием атрофического мультифокального ХГ, в котором образуются очаги кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии с последующим развитием РЖ [35, 36].

Международное агентство по изучению РЖ (IARC), являющееся подразделением ВОЗ, признало *HP* канцерогеном класса I, однако связь развития РЖ с *HP*-инфекцией пока удалось подтвердить только эпидемиологическими исследованиями [37].

◆ Мальтома (MALT-лимфома) желудка — редкое заболевание, протекающее в двух вариантах: с низкой и с высокой степенью злокачественности. Роль *HP* в развитии мальтомы желудка нашла подтверждение только при первом ее варианте, который ассоциируется с *HP*-инфекцией в 72—98% случаев. Среди всех опухолей на долю мальтомы низкой степени злокачественности приходится не более 3—6%.

Мальтома желудка развивается из специализированной лимфоидной ткани (mucosa-associated lymphoid tissue — MALT). Относительный риск развития мальтомы у лиц, инфицированных *HP*, как полагают, повышен в 5—6 раз. После успешной эрадикации *HP* у 60—80% больных с мальтомой желудка удается добиться длительной ремиссии. В случае неудачи эрадикационной терапии прибегают к хирургическому вмешательству с последующей химиотерапией [38, 39].

◆ В диагностике *HP*-инфекции используют инвазивные и неинвазивные методы, которые нашли отражение в рекомендациях маастрихтских консенсусов (МК) (1996—2011) [40—44], разработанных Европейской группой по изучению *HP* (European Helicobacter Study Group — EHSg).

Среди рекомендуемых методов диагностики *HP*-инфекции следует назвать гистологический метод определения *HP* в биопсийном материале, полученном из антрального отдела и тела желудка с окраской препаратов по Вартину—Старри, метиленовым синим, по Граму и по Гимзе (чувствительность 90%, специфичность 97%); быстрый уреазный тест с материалом биопсий, серологический метод определения антител к *HP* в сыворотке крови, прежде всего иммуноглобулинов класса G, с помощью иммуноферментного анализа (чувствительность 85%, специфичность 79%).

В МК-4 (2011) предпочтение отдают двум неинвазивным методам диагностики уреазному дыхательному тесту с ^{13}C : *HP* гидролизует мочевины, меченную ^{13}C , и в выдыхаемом воздухе появляется углекислый газ (чувствительность метода 64—99%, специфичность 75—95%) и методу определения антигенов *HP* в фекалиях (HPSA-тест) с помощью иммуноферментного анализа (чувствительность 93,3%, специфичность 93,9%). Определять антигены *HP* в фекалиях можно также с помощью наборов HPSA ELISA.

Особняком стоит метод детекции ДНК *HP* с использованием полимеразной цепной реакции (чувствительность 96%, специфичность 100%) [36].

◆ Рекомендации МК-1—МК-4 по лечению *HP*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний основываются на стратегии тотального уничтожения *HP* (test and treat strategy: выявлять и уничтожать!), которая соответствует постулату D. Graham: «Хороший» *HP* — только мертвый *HP*» [40—44].

В МК-2 (2000) было выделено 3 уровня показаний для эрадикации *HP*.

◆ «Настоятельно рекомендуется» — ЯБ желудка и ДПК в фазе обострения (рецидива) и ремиссии, в том числе при ее осложнении гастродуоденальным кровоте-

чением (уровень доказательности 1); ХГ, ассоциированный с *HP*, в том числе его атрофические формы (уровень доказательности 2); мальтома желудка (уровень доказательности 2); состояние после резекции желудка по поводу РЖ (уровень доказательности 3); родственники первой степени родства больных, оперированных по поводу РЖ (уровень доказательности 3).

♦ «Целесообразно» — больные с синдромом функциональной диспепсии — СФД (уровень доказательности 2); больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — ГЭРБ (уровень доказательности 3); больные с гастропатией, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных средств — НПВС (уровень доказательности 2).

♦ «Сомнительно» — здоровые бактерионосители, изъясившие желание («по желанию пациента») пройти курс эрадикации *HP* (уровень доказательности 4) [41, 43].

В МК-3 (2005) и в МК-4 (2011) показания для эрадикации *HP* остались без изменений [42, 44].

♦ В качестве нижней границы (порога) эффективной эрадикации *HP* авторы-соавторы МК произвольно установили уровень 80%, который должен быть подтвержден не менее чем двумя методами и не ранее чем через 4 нед после окончания курса эрадикационной терапии [42—44].

♦ Первым препаратом для лечения *HP*-инфекции, который предложили В. Marshall и соавт. [45], был де-нол (препарат висмута), однако его эффективность не превышала 30—32%. Затем стали использовать двойные схемы эрадикации, но и их эффект оставался в пределах 30—50% [43, 46].

В МК-1 (1996) в качестве основного метода эрадикации *HP* была рекомендована тройная схема с двукратным приемом (утром и вечером) одного из ингибиторов протонной помпы — ИПП (омепразол, лансопразол и др.) и двух антибактериальных препаратов (АБП): кларитромицина по 250 мг и амоксицилина по 500 мг, последний можно заменить на метронидазол по 500 мг в течение 7 дней.

В МК-2 (2000) в связи с растущей резистентностью *HP* к АБП, включенным в тройную схему эрадикации, и снижением ее эффективности было рекомендовано удвоить одноразовую дозу кларитромицина (с 250 до 500 мг) и амоксицилина (с 500 до 1000 мг). Тройную схему эрадикации предложили именовать терапией первой линии (first-line therapy).

В случае неэффективной эрадикации *HP* (менее 80%) было рекомендовано увеличить количество АБП с двух до трех (де-нол по 120 мг 4 раза в сутки + тетрациклин по 200 мг 2 раза в сутки + фуразолидон по 100 мг 4 раза в сутки + один из ИПП в стандартной дозе). Эта четырехкомпонентная схема эрадикации *HP* была названа квадротерапией или терапией второй линии (second-line therapy).

В МК-3 (2005) для преодоления растущей резистентности *HP* к используемым в схемах эрадикации АБП было разрешено назначать квадротерапию в качестве терапии первой линии и пролонгировать курс лечения с 7 до 10—14 дней.

Тем не менее эффект тройных схем эрадикации *HP* и квадротерапии снизился до 43—50% и 68—69% соответственно [47].

В связи с этим гастроэнтерологи в разных странах мира начали поиск резервных АБП для преодоления резистентности *HP* и улучшения результатов эрадикационной терапии. Изучали эффект макролидов (азитромицин, рокситромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, спарфлоксацин), новых нитрофурановых производных (нифуроксазид, эрсефурил), нитрогиазоламидов (нитазоксамид) и др.

Особенно большие надежды возлагали на рифабутин по 150 мг 2 раза в сутки, применение которого даже назвали терапией спасения (rescue therapy), однако уже вскоре выяснилось, что к нему тоже развилась резистентность *HP*, в связи с чем эффективность схем эрадикации

с включением рифабутин резко снизилась и колебалась в доверительном интервале 26—66% [48]. Использование резервных АБП в схемах эрадикационной терапии стали именовать терапией третьей линии (third-line therapy).

В МК-4 не было внесено принципиально новых предложений. Из всех апробированных для эрадикации резервных АБП был рекомендован только левофлоксацин, но с указанием, что к нему тоже уже нарастает резистентность *HP*. Дополнительно предлагается назначать пробиотики для предупреждения осложнений антибактериальной терапии, прежде всего дисбиоза толстой кишки, который развивается практически в 100% случаев и в связи с увеличением в схемах эрадикации количества АБП с широким спектром антибактериальной активности приобретает клинически выраженный характер (антибиотикоассоциированная диарея и др.) Предлагают также увеличить в 2 раза и дозу ИПП [44].

Таковы, по нашему мнению, наиболее важные итоги изучения проблемы *HP*-инфекции за прошедшие 25—30 лет; далее представим их критический анализ.

У большинства (примерно у 70%) инфицированных *HP* людей никогда не развиваются гастродуоденальные заболевания [48]. Это здоровые бактерионосители, не предъявляющие никаких жалоб. Здоровое бактерионосительство — это общепатологическая проблема, которую нельзя игнорировать, как и проблему комменсализма и мутуализма [49]. Как известно, контаминация СОЖ *HP* не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями: клиническая релевантность у *HP* полностью отсутствует.

Известный микробиолог О.В. Бухарин [50] писал: «Борьба с инфекцией — извечная тема: идет постоянная «дуэль» между человеком и микробом, в результате которой погибает либо человек, либо микроб. Но чаще всего сохраняется длительное сосуществование — это форма здорового бактерионосительства».

М. Blaser [51] обнаружил контаминацию СОЖ *HP* у 80% здоровых людей с нормальной гистологической картиной СОЖ и выявил антигены к *HP* в крови у 60% здоровых доноров. М. Menegatti и соавт. [52] установили присутствие *HP* в СОЖ у 76,3% здоровых доноров. Показательно, что цитотоксические (CagA+) штаммы *HP* были обнаружены не только у больных ЯБ (59,4—91%) и РЖ (74,1%), но и у пациентов с СФД, происхождение которого не связано с *HP*-инфекцией (46%), и у 27% здоровых бактерионосителей, которым они не причиняли никакого вреда [53, 54].

Это дает основание заключить, что *HP* не является облигатным патогеном [18]. Известный микробиолог и химиотерапевт С.В. Сидоренко считает, что «широкое распространение *HP*-инфекции среди лиц без признаков патологии — это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль *HP* в развитии гастродуоденальных заболеваний» [18].

Сторонники исключительной роли *HP*-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний утверждают, будто «у *HP* в желудке нет конкурентов» [12], а в случае обнаружения в СОЖ другой микрофлоры объявляют ее транзитной.

Исследования клиницистов и микробиологов, выполненные с использованием современных методов микробиологического исследования, показали, что это не так. В НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН было доказано, что в составе резидентной микрофлоры СОЖ у здоровых людей, помимо *HP*, присутствуют (всего 10^3 — 10^4 /мл микроорганизмов) стрептококки, стафилококки, микрококки, нейссерии, лактобациллы и др., причем это не транзитная, а мукозная микрофлора (М-микрофлора), обладающая адгезивностью, инвазивностью (в отличие от *HP*) и вирулентностью [55].

Эффективность эрадикационной терапии, включающей 2—3 АБП с широким спектром антибактериальной активности, не может служить доказательством исключительной

роли *HP* в развитии ХГ и ЯБ, так как при этом уничтожается вся М-микрофлора желудка, а не только *HP* [58].

В 1998 г., обобщив известные к тому времени данные об *HP*-инфекции, мы предложили оригинальную концепцию взаимоотношений между организмом человека и *HP*. В кратком изложении суть ее состоит в том, что изначально *HP* были комменсалами (лат. commensal — «сотрапезник»). Много тысячелетий назад *HP* благодаря небольшому размеру генома и способности к быстрым мутациям сумели адаптироваться к резко кислой среде желудка и занять до этого свободную экологическую нишу. Все это время *HP* комфортно сосуществовали с организмом человека, не причиняя вреда хозяину: здоровье человека служило надежной гарантией сохранения самой микробной популяции (*HP*) в СОЖ. Таким образом, в микрoэкологической системе желудка сложилось устойчивое равновесие, отличающееся высокой стабильностью.

С началом эры антибиотиков (середина XX века) это динамическое равновесие было нарушено, так как при борьбе с болезнетворными бактериями одновременно уничтожалась и эндосимбионтная микрофлора, в том числе *HP*, о наличии которых в желудке тогда еще не было известно. Благодаря адаптационным возможностям *HP* они не были уничтожены: возникли многочисленные мутации, обеспечившие селекцию штаммов *HP*, резистентных к применяемым антибиотикам, а в части случаев — появление цитотоксических штаммов *HP*, приобретших «островки патогенности», которые стали угрожать здоровью человека.

Таким образом, появление *HP*, резистентных к лечению АБП, и цитотоксических штаммов *HP* — это результат нерационального и часто необоснованного применения АБП, что привело к трансформации *HP* из безвредных комменсалов в потенциальные патогены, имеющие ятрогенное происхождение [54—56].

Хронический гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*.

Частота ХГ, ассоциированного с *HP*-инфекцией, составляет 65—80%, однако ведущая роль *HP* в этом процессе вызывает сомнения. Нельзя забывать, что существуют формы ХГ, безусловно, не связанные с инфекционным фактором: это аутоиммунный ХГ (типа А), токсико-химический ХГ (типа С) и часть особых форм ХГ (радиационный, гранулематозный, эозинофильный) [57, 58].

При изучении микробиоценоза желудка у больных с острым и активным ХГ мы установили, что в 82,1±7,2% случаев СОЖ антрального отдела обнаруживают, помимо *HP*, 55 видов условно-патогенных бактерий, среди которых преобладают стрептококки (30,9±6,2%), стафилококки (16,4±5%), энтеробактерии (10,9±4,2%), грибы рода *Candida* (10,9±3,9%) и коринебактерии (7,3±3,5%). *HP* были выявлены при остром гастрите в 7,1±4,8% случаев, при антральном ХГ в 18±4,9% [59], причем всегда в комплексе с другими бактериями.

При изучении вирулентных свойств выделенной из СОЖ бактериальной флоры в 27,3±6,0% случаев была выявлена уреазная активность, в 36,3±6,5% — природные или приобретенные в процессе адаптации к агрессивной желудочной среде патогенные свойства, в 45,5±6,7% — резистентность к различным АБП. В целом признаки патогенности установлены у 56,4±6,7% бактерий, выделенных из СОЖ антрального отдела. Вся выявленная микрофлора обладала адгезивностью, а большинство бактерий — инвазивностью (в отличие от *HP*) и патогенными свойствами [59].

Результаты проведенных исследований дают веские основания сделать предположения об участии выявленной М-микрофлоры в развитии инфекционно-воспалительного процесса в СОЖ наряду с *HP*-инфекцией, а возможно и без ее участия.

Таким образом, правильнее говорить не о хеликобактериозе, а о дисбактериозе СОЖ при остром и хроническом гастрите [58].

Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*.

Прежде всего необходимо рассмотреть важнейший вопрос: является ли *HP* этиологическим фактором ЯБ. Мы уже ссылались на триаду Коха: только соответствие микроорганизма всем трем условиям (постулатам) позволяет считать его этиологическим фактором заболевания (ЯБ).

Первое условие. *HP* должен быть всегда обнаружен у больных ЯБ. Доказательными исследованиями с использованием трех методов диагностики *HP* было установлено, что в значительной части случаев ЯБ развивается без участия *HP*-инфекции. *HP*-негативные формы ЯБ были сначала выявлены в 8% случаев [60], затем — в 12% [61] и 20% [62]. В США *HP*-негативные формы ЯБ обнаружены у 39—52% больных ЯБ, в Австралии — у 45%. Эти данные послужили основанием считать постулат D. Graham: «Нет *HP* — нет ЯБ» ошибочным и заменить его на более осторожный: «Нет *HP* — нет *HP*-ассоциированной ЯБ», признающий существование *HP*-негативных форм ЯБ [63].

Не желая смириться с этими фактами, ортодоксальные сторонники ведущей роли *HP* в развитии ЯБ предложили «расчленить» единую нозологическую форму — ЯБ — на 3 самостоятельных заболевания: *HP*-индуцированную ЯБ; идиопатическую ЯБ; ЯБ, обусловленную приемом НПВС [12]. Это абсурдное предложение имело единственную цель: искусственным путем привести ЯБ в соответствие с постулатом D. Graham: «Нет *HP* — нет ЯБ» и первым условием триады Коха: «микроб-возбудитель должен быть всегда обнаружен в организме больного ЯБ». Поскольку этиология *HP*-ассоциированной ЯБ до сих пор не установлена, все формы ЯБ являются идиопатическими. Что касается эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при так называемой НПВС-гастропатии, то это вообще не ЯБ, а симптоматическая лекарственная язва известной этиологии (НПВС).

Второе условие: микроорганизм (*HP*), выделенный в чистой культуре, при введении его в организм восприимчивого к нему человека должен вызывать у него развитие аналогичного заболевания (ЯБ). Мы уже упоминали об экспериментах с введением в желудок концентрированной суспензии чистой культуры *HP* (10^9 микробных тел): развился преходящий острый гастрит, а не ЯБ.

Дополнительное условие: эрадикация *HP* из СОЖ должна привести к исчезновению клинических симптомов ЯБ и выздоровлению больного.

В недавно опубликованной обзорной статье, посвященной *HP*-инфекции и ассоциированным с ней гастродуоденальным заболеваниями, указывается: «Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с основной причиной развития ЯБ *HP*-инфекцией, распространенность ЯБ как в нашей стране, так и в большинстве стран мира не снижается. Стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений, в том числе перфорации язвы — 2,1%, пенетрации язвы в соседние органы — 1,6%, малигнизации язвы — 3,3%, кровотечения из язвы — 13,7% [64].

Группа финских ученых с целью проверки достоверности гастритической концепции патогенеза ЯБ провела специальное исследование. В течение 10 лет они наблюдали группу больных с *HP*-ассоциированным ХГ (39 человек). Периодически у них производили гастрофиброскопию с биопсией в антральном отделе и теле желудка и гистологическое изучение биопсийного материала. Все эти годы больные не лечились. Через 10 лет констатировали, что контаминация СОЖ *HP* сохранилась у 97% больных ХГ, а ее плотность существенно не изменилась. При изучении динамики морфологических изменений в СОЖ выяснилось, что в части случаев они прогрессировали, в другой части — регрессировали, а у 13% больных отмечено спонтанное излечение ХГ, несмотря на продолжающуюся контаминацию СОЖ *HP*. Ни одного случая трансформации ХГ в ЯБ не наблюдалось.

Таким образом, подтвердить существование «ХГ-звенного типа» и гастритическую концепцию патогенеза ЯБ не удалось [65].

Не нашла подтверждения и концепция «протекающей крыши», или «каскада», в патогенезе ЯБ ДПК. Выяснилось, что антральный отдел желудка и очаги желудочной метаплазии в луковице ДПК колонизируют различные штаммы *HP*, имеющие свои генотипические и фенотипические особенности, а следовательно, *HP* не мигрируют из антрального отдела желудка в ДПК, как предполагает эта концепция [66].

Еще в 1994 г. мы предложили оригинальную концепцию патогенеза и сааногенеза ЯБ [67], которая за прошедшие годы изменилась только в деталях. Ее основой стала теория функциональных систем, представляющая собой динамическую центрально-периферическую саморегулирующуюся организацию, объединенную нервными и гуморальными механизмами и направленную на обеспечение полезного для организма адаптивного результата [68].

Важно подчеркнуть, что на каждом уровне структурно-функциональной организации, построенной по иерархическому принципу, действуют свои регуляторные механизмы, начиная с гастродуоденальной системы саморегуляции и кончая корково-подкорковыми структурами головного мозга [69—71].

Мы рассматриваем ЯБ как общее многофакторное гастроэнтерологическое (а не инфекционное) заболевание, в патогенезе которого принимают участие отягощенная по ЯБ наследственность (59,9%), психосоматические расстройства, иммунная недостаточность (иммунодефицит) и другие экзогенные и эндогенные факторы. Что касается *HP*-инфекции, то мы отводим ей роль одного из местных факторов патогенеза наряду с кислотно-пептическим фактором. Но если соляная кислота и пепсин являются облигатным фактором патогенеза ЯБ («нет кислоты — нет язвы»), то *HP* — лишь факультативным, так как ЯБ может развиваться и без всякого участия *HP* (*HP*-негативные формы ЯБ).

Инфекционная концепция патогенеза ЯБ не может объяснить ни одного из вечных вопросов ЯБ — этого своеобразного заболевания (*morbis sui generis*), которое не случайно называли «таинственной незнакомкой».

♦ Почему при инфицировании СОЖ *HP* образуется, как правило, одиночный язвенный дефект, а не множественные эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной слизистой оболочки?

♦ Почему язва, образовавшаяся в желудке или в ДПК, спонтанно заживает через 3—5 нед без какого-либо лечения, несмотря на продолжающуюся контаминацию СОЖ и ДПК *HP*?

♦ Как можно объяснить с позиций инфекционной теории патогенеза ЯБ ее спонтанную циклическую эволюцию (рецидив — ремиссия — снова рецидив и т. д.)?

♦ Почему ЯБ развивается не более чем у 12—15% инфицированных *HP* и какие факторы со стороны «хозяина» определяют возможность ее развития?

Доказанный эффект эрадикационной терапии — уменьшение числа ежегодных рецидивов ЯБ с 70—80 до 10—20% [18], но количество рецидивов уменьшается и при лечении другими методами: при использовании психотропных средств (ноотропил) до 5%, иммуномодуляторов (имунофан) до 12,5%, после органосохраняющих операций до 10% [73—75].

Сторонники инфекционной теории происхождения ЯБ утверждают, будто эрадикация *HP* излечивает ЯБ, но это не соответствует истине. Даже в США, где пациенты обычно строго выполняют предписания врача, ежегодно регистрируется 500 тыс. новых (первичных) случаев ЯБ, а число рецидивов достигает 4 млн в год [76]. Не уменьшилось за 20—25 лет эрадикационной терапии и общее количество больных ЯБ в большинстве стран мира и чис-

ло их грозных осложнений [28]. Кроме того, необходимо учитывать существование значительного количества *HP*-негативных форм ЯБ [60, 61], а также почти неизбежную реинфекцию *HP* после успешной эрадикации, которая через 3 года составляет 32—43%, через 5 лет — 82%, а через 7 лет — 90,9% и протекает с рецидивом ЯБ у 71,4% из них, особенно часто в детском коллективе [77—80], поэтому декларативные заявления, будто «ЯБ уходит в историю» или «К концу XXI века ЯБ будет ликвидирована», бездоказательны. Может быть к концу XXI века число больных ЯБ действительно существенно уменьшится, но вряд ли это будет результатом успехов эрадикационной терапии [71].

Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка. Известный исследователь проблемы РЖ Р. Correa [78] считает, что развитие РЖ — это многофакторный и многоэтапный процесс, растянутый во времени. Этиология РЖ не выяснена. В его патогенезе принимают участие генетические факторы (наследственная отягощенность), физические (ионизирующая радиация) и химические канцерогены (их более 1000), а также онковирусы и др.

Как известно, IARC признал *HP* канцерогеном группы 1. Однако *HP* не принимают непосредственного участия в развитии РЖ, не синтезируют мутагенных и канцерогенных веществ; не удалось установить существования канцерогенных штаммов *HP*, поэтому правильнее отнести *HP* к коканцерогенам [21, 53].

Риск развития РЖ у инфицированных *HP* людей сравнительно невелик: не более 1%, поэтому *HP* нельзя признавать абсолютно канцерогенными для человека. Как многофакторное заболевание РЖ развивается только при воздействии на человека комплекса факторов риска (химические и физические канцерогены, онковирусы, *HP*-инфекция, наличие наследственной предрасположенности и др.).

Установлено, что *HP* принимает участие в патогенезе только дистального РЖ, локализованного дистальнее угла желудка, а проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с *HP*-инфекцией. Более того, имеются доказательства того, что контаминация *HP* в антральном отделе желудка, особенно его *CagA*(+)-штаммами, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ, а также ГЭРБ и ее грозных осложнений: пищевода Барретта (предрак) и рака нижней трети пищевода [79, 81—84].

В связи с этим М. Blaser [26] высказал предположение, что существует некий баланс между негативным и позитивным действием *HP*-инфекции на человека.

Ф. Роккас [84] считает, что РЖ в проксимальных его отделах не ассоциируется с *HP*-инфекцией: он имеет общие черты с пищеводом Барретта и раком пищевода, а ассоциация между *HP* и РЖ остается неясным эпидемиологическим парадоксом [83—85].

Эрадикацию *HP*, начиная с 1996 г., осуществляют согласно рекомендациям МК-1—МК-4.

♦ Приверженность стратегии на тотальное уничтожение *HP*, которая ничем не оправдана и нереальна (Б.Е. Вотчал: «Лечить нужно только тогда, когда нельзя не лечить!»).

♦ Необоснованное включение в показания для эрадикации *HP* при ГЭРБ, СФД и так называемой НПВС-гастропатии, связь которых с *HP* не доказана.

♦ Нет необходимости проводить эрадикацию *HP* у больных с теми формами ХГ, развитие которых не связано с *HP*-инфекцией, а также при *HP*-негативной форме ЯБ и проксимальном РЖ.

♦ Рекомендация проводить эрадикацию *HP* у здоровых бактерионосителей совершенно бездоказательна, причем решение об эрадикации возлагается почему-то на пациентов, не имеющих медицинской подготовки («по желанию пациентов»), что недопустимо.

♦ Произвольно установлен заниженный «рубеж» эффективности эрадикации (80%), допускающий «выжива-

ние» до 20% бактерий, но именно эти 20% *HP* и являются резистентными штаммами, которые продолжают персистировать в желудке и дают потомство, обладающее невосприимчивостью к АБП.

◆ Ничем не объяснима приверженность авторов-соавстителей МК к одним и тем же АБП, включаемым в схемы эрадикации на протяжении 16 лет (кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин, метронидазол). Лишь в МК-4 включен резервный антибиотик (левофлоксацин),

но признается, что и к нему уже быстро нарастает резистентность *HP*. Не учитывается известный в микробиологии факт: чем чаще используют АБП, тем быстрее к нему вырабатывается резистентность микроорганизмов.

Задумавшись вопросом, вынесенным в заголовок статьи: Стало ли «открытие» *HP* «революцией в гастроэнтерологии?» Изложенные в статье аргументы и факты дают достаточно оснований ответить: это — чрезмерное преувеличение!».

Сведения об авторе:

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.; тел: (342)281-27-74.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1: 1273—5.
2. Marshall B.J., Rouse H., Anner D.I. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett*. 1984; 25: 803—10.
3. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1983; 1: 1311—5.
4. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы их преодоления. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006; 15 (2): 7—13.
5. Баранская Е.К. История открытия *Helicobacter pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999; 4: 61—5.
6. Graham D.Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 1989; 96 (Suppl.): 615—25.
7. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Marshall B.J. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol*. 1986; 39: 353—65.
8. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345 (1): 784—9.
9. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). *Клиническая медицина*. 2006; 4: 63—7.
10. Домарадский И.В., Исаков В.А., Томаскаускас А.А. Внежелудочные эффекты *Helicobacter pylori*: продолжение инфекционного «ренессанса». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000; 2 (Прил. 10): 16—22.
11. Current European concept in The management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut*. 1997; 41 (1): 8—13.
12. Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз*. М.; 2003.
13. Achtman M. In: Achman M., Suerbaum S., eds. *Helicobacter pylori: Molecular and cellular biology*, ads. Wymondham, U.K.: Horizon Scientific Press; 2001: 311, 321.
14. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T. et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *helicobacter* gen nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol*. 1989; 39: 397—405.
15. Bower H. Sequencig of *Helicobacter pylori* will radically after research. *Br. Med. J*. 1997; 7105: 383—6.
16. Khin M.M., Hua J.S., Ng H.C. et al. Agglutination of *Helicobacter pylori* coccoids by lectins. *World J. Gastroenterol*. 2000; 6 (2): 202—9.
17. Karczewska E., Konturek J.E., Konturek P.C. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. Sci*. 2002; 47: 978—86.
18. Сидоренко С.В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori*. В кн.: *Инфекции в амбулаторной практике*. М.; 2002: 125—40.
19. Atherton J.C. CagA, the cag pathogenecity island and *Helicobacter pylori* virulence. *Gut*. 1999; 44 (3): 307—8.
20. Blaser M.J. Role of vacA and cagA locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1996; 10: 73—7.
21. Yamaoka Y., Kodama T., Gutierrez O. et al. Relationship between *Helicobacter pylori*: IceA, CagA and VacA-status and clinical outcome: Studies in four different countries. *J. Clin. Microbiol*. 1999; 37 (7): 2274—9.
22. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin Invest*. 1997; 100 (4): 759—62.
23. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск; 2000.
24. Axon A.T.R. Treatment of *Helicobacter pylori*: Future therapeutic and prophylactic perspectives. *Gut*. 1998; 43 (Suppl. 1): 570—3.
25. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999; 2: 8—11.
26. Blaser M.J. *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1998; 10: 15—8.
27. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Br. Med. J*. 1998; 316: 1507—10.
28. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Consilium medicum. Прил.: Гастроэнтерология*. 2006; 1 (Материалы консенсуса «Маастрихт-3»): 3—8.
29. Morris A., Nickolson J. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol*. 1987; 82 (3): 192—9.
30. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004; 1: 36—41.
31. Sipponen P. Peptic ulcer disease. In: Whitehead R., ed. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. London: Churchill Livingstone; 1995: 512—23.
32. Sipponen P. Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand. J. Gastroenterol*. 1990; 22 (2): 105—7.
33. Goodwin C.S. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «Leaking roof» concept. *Lancet*. 1988; 2: 1467—9.
34. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Systematic review of the epidemiological studies. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1999; 13: 851—6.
35. Correa P. A human model of gastric cancerogenesis/ *Cancer Res*. 1988; 48: 3554—60.
36. Сиппонен П., Сеппала К. Гастрит — атрофический гастрит — кишечная метаплазия — рак желудка: обратима ли эта последовательность? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999; 2: 30—5.
37. Webb P.M., Lew M., Varghese C. et al. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case control studies nested with in prospective cohorts. *Gut*. 2001; 49: 347—53.
38. Barthes F., Traulle C., Baillet J. Lymphomes gastriques et *Helicobacter pylori*. MALT, tissue a risque. *Competences medicales*. 1997; 29: 22—3.
39. Wotherspoon A. Gastric lymphoma of mucosa — associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Ann. Rev. Med*. 1998; 49: 289—99.
40. Malfertheiner P., Megaud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht — 2 — 2000 Consensus report. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2002; 16: 167—80.
41. Malfertheiner P., Megaud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection business briefing. *Eur. Gastroenterol. Rev*. 2005: 59—60; 998—9.
42. Логиннов А.Ф. «Маастрихт-3» — современная тактика диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. *Фармагека*. 2006; 12 (127): 46—8.
43. Циммерман Я.С. Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний (по матер. Маастрихтских консенсусов-1—3: 1996—2005). *Клин. мед*. 2007; 8: 9—14.
44. Циммерман Я.С. Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним. *Клиническая медицина*. 2012; 9: 28—34.
45. Marshall B.J., Armstrong J.A., Francis J.J. et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion*. 1987; 37 (Suppl.): 16—30.
46. Циммерман Я.С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению. *Клиническая медицина*. 2004; 2: 9—15.
47. Peitz U., Sulliga M., Wolle K. et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in randomized study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2002; 16: 315—22.

48. **Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S.** et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1469—74.
49. **Блинков И.Л.** Проблема *Helicobacter pylori* — миф или реальность. *Клиническая медицина.* 1997; 12: 71—4.
50. **Бухарин О.В.** Требуется постоянное напряжение интеллектуальной мысли. *Медицинский вестник.* 2007; 31: 4—5.
51. **Blaser M.J.** Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J. Infect. Dis.* 1999; 179 (6): 1523—30.
52. **Menegatti M., Holton J., Figura N.** et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* of subjective healthy donors: Clinical meaning of their presence of absence. *Gastroenterol. Hepatol. Update/Abstract from the Latest publ.* 1999; 1: 3—4.
53. **Го Ф.** Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? В кн.: Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: II Международный симпозиум. М.; 1999: 2—3.
54. **Циммерман Я.С.** Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998; 5 (Прил. 5): 64—5.
55. **Циммерман Я.С., Зиннатуллин М.Р.** Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина.* 1999; 2: 52—6.
56. **Blaser M.J.** Cost of commensalism (state of the art lecture). In: 6th United European Gastroenterology Week; 1997: Abstract on disk.
57. **Циммерман Я.С.** Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь; 2000.
58. **Воробьев А.А.** Предисловие. В кн.: Чернин В.В., Червинцев В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастро-дуоденальной зоны. Тверь; 2004: 4—6.
59. **Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е.** Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита. *Клиническая медицина.* 2012; 11: 41—6.
60. **Maucci G., di Battista R., Abbiati C.** et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: A multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42—7.
61. **Bytzer P., Taglibjaerd P.S.** *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: Prevalence clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-years follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1409—16.
62. **Laine L., Hopkins R., Gerardi L.** Has the impact of United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (9): 1409—15.
63. **Tytgat G.N.J.** No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9 (Suppl. 1): 39—42.
64. **Маев Г.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н.** Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 4: 17—27.
65. **Niemala S., Karttunen T., Kerola T.** *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Evolution of histologic changes over 10 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 542—9.
66. **Thoreson A.C.-E., Nosseini N., Svannerhelm A.M., Bolin I.** Different *Helicobacter pylori* strains colonize the antral and duodenal ulcer patients. *Helicobacter.* 2000; 5: 69—78.
67. **Циммерман Я.С.** Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование). *Клиническая медицина.* 1994; 4: 65—7.
68. **Судаков К.В.** Функциональные системы организма в динамике патологических состояний. *Клиническая медицина.* 1997; 10: 4—11.
69. **Циммерман Я.С.** Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клиническая медицина.* 2006; 3: 9—19.
70. **Циммерман Я.С.** Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В.Х. Василенко. *Клиническая медицина.* 2011; 1: 14—9.
71. **Циммерман Я.С.** Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения/ *Клиническая медицина.* 2012; 8: 11—8.
72. **Аруин Л.И.** *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. В кн.: Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород; 1998: 6—9.
73. **Циммерман Я.С., Щеткин Д.И.** Пироцетам в комплексной патогенетической терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина.* 2002; 1: 48—53.
74. **Циммерман Я.С., Михалева Е.Н.** Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее с современной терапии и иммуномодулирующих средств. *Клиническая медицина.* 2002; 1: 40—4.
75. **Чернусов А.Ф., Богопольский П.М.** Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина.* 2000, 8: 88—90.
76. **Баранская Е.К.** Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*. *Русский медицинский журнал.* 2002; 1: 48—53.
77. **Rollan A., Giancaspero R., Fuster F.** et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 50—6.
78. **Correa P.** Human gastric cancerogenesis: A multistep and multifactorial process. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735—40.
79. **Hansen S., Melby K.K., Aase S.** et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 353—60.
80. **Бураков И.И.** Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2002; 3: 45—8.
81. **Webb P.M., Law M., Varghese C.** et al. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case-control studies nested with in prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49: 347—53.
82. **Циммерман Я.С.** *Helicobacter pylori*-инфекция и рак желудка. *Клиническая медицина.* 2004; 4: 9—15.
83. **Циммерман Я.С.** Рак желудка: современный взгляд на проблему. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2011; 2: 77—88.
84. **Роккас Ф.** Инфекция *Helicobacter pylori*, как фактор риска рака желудка: современные доказательства. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2002; 3: 66—70.
85. **Weston A.P., Bard A.S., Topolovski M.** et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1998; 58: 388—90.

REFERENCES

1. **Warren J.R., Marshall B.J.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983; 1: 1273—5.
2. **Marshall B.J., Rouse H., Anner D.I.** Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett.* 1984; 25: 803—10.
3. **Warren J.R., Marshall B.J.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1983; 1: 1311—5.
4. **Sidorenko S.V.** *Klin. farmakol. i ter.*, 2006; 15 (2): 7—13 (in Russian).
5. **Baranskaya E.K.** The history of the discovery of *Helicobacter pylori*. *Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol.* 1999; 4: 61—5 (in Russian).
6. **Graham D.Y.** *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 1989; 96 (Suppl.): 615—25.
7. **Goodwin C.S., Armstrong J.A., Marshall B.J.** *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 353—65.
8. **Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S.** et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (1): 784—9.
9. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2006; 4: 63—7 (in Russian).
10. **Domaradskiy I.V., Isakov V.A., Tomaskauskas A.A.** *Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol.* 2000; 2 (Прил. 10): 16—22 (in Russian).
11. Current European concept in The management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut.* 1997; 41 (1): 8—13.
12. **Isakov V.A., Domaradskiy I.V.** *Helicobacterioz.* М.; 2003 (in Russian).
13. **Achtman M. In: Achman M., Suerbaum S., eds.** *Helicobacter pylori: Molecular and cellular biology*, ads. Wymondham, U.K.: Horizon Scientific Press; 2001: 311, 321.
14. **Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T.** et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989; 39: 397—405.
15. **Bower H.** Sequencing of *Helicobacter pylori* will radically after research. *Br. Med. J.* 1997; 7105: 383—6.
16. **Khin M.M., Hua J.S., Ng H.C.** et al. Agglutination of *Helicobacter pylori* coccoids by lectins. *World J. Gastroenterol.* 2000; 6 (2): 202—9.
17. **Karczewska E., Konturek J.E., Konturek P.C.** Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47: 978—86.
18. **Sidorenko S.V.** Diagnostics and treatment of infections caused by *Helicobacter pylori*. In: *Infections in the outpatient practice.* М.; 2002: 125—40 (in Russian).
19. **Atherton J.C.** CagA, the cag pathogenicity island and *Helicobacter pylori* virulence. *Gut.* 1999; 44 (3): 307—8.

20. **Blaser M.J.** Role of *vacA* and *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10: 73—7.
21. **Yamaoka Y., Kodama T., Guitierrez O.** et al. Relationship between *Helicobacter pylori*: *IceA*, *CagA* and *VacA*-status and clinical outcome: Studies in four different countries. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37 (7): 2274—9.
22. **Blaser M.J.** Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin. Invest.* 1997; 100 (4): 759—62.
23. **Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V.** Epidemiology of diseases of the digestive system in Western Siberia. Novosibirsk; 2000 (in Russian).
24. **Axon A.T.R.** Treatment of *Helicobacter pylori*: Future therapeutic and prophylactic perspectives. *Gut.* 1998; 43 (Suppl. 1): 570—3.
25. **Shcherbakov P.L.** Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 1999; 2: 8—11 (in Russian).
26. **Blaser M.J.** *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 15—8.
27. **Blaser M.J.** *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Br. Med. J.* 1998; 316: 1507—10.
28. **Maev I.V., Samsonov A.A.** Consilium medicum. Pril.: Gastroenterologiya. 2006; 1: 3—8 (in Russian).
29. **Morris A., Nickolson J.** Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82 (3): 192—9.
30. **Aruin L.I.** Eksper. i klin. gastroenterol. 2004; 1: 36—41 (in Russian).
31. **Sipponen P.** Peptic ulcer disease. In: Whitehead R., ed. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. London: Churchill Livingstone; 1995: 512—23.
32. **Sipponen P.** Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990; 22 (2): 105—7.
33. **Goodwin C.S.** Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «Leaking roof» concept. *Lancet.* 1988; 2: 1467—9.
34. **Danesh J.** *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Systematic review of the epidemiological studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 851—6.
35. **Correa P.** A human model of gastric cancerogenesis/ *Cancer Res.* 1988; 48: 3554—60.
36. **Sipponen P., Seppala K.** Rossiysk. zhurn. gastroenterol. gepatol. i koloproktol. 1999; 2: 30—5 (in Russian).
37. **Webb P.M., Lew M., Varghese C.** et al. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case control studies nested with in prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49: 347—53.
38. **Barthes F., Traulle C., Baillet J.** Lymphomes gastriques et *Helicobacter pylori*. MALT, tissue a risque. *Competences medicales.* 1997; 29: 22—3.
39. **Wotherspoon A.** Gastric lymphoma of mucosa — associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Ann. Rev. Med.* 1998; 49: 289—99.
40. **Malfertheiner P., Megaud F., O'Morain C.** et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht — 2 — 2000 Consensus report. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 167—80.
41. **Malfertheiner P., Megaud F., O'Morain C.** Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection business briefing. *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2005; 59—60; 998—9.
42. **Loginov A.F.** *Farmateka.* 2006; 12 (127): 46—8 (in Russian).
43. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2007; 8: 9—14 (in Russian).
44. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2012; 9: 28—34 (in Russian).
45. **Marshall B.J., Armstrong J.A., Francis J.J.** et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion.* 1987; 37 (Suppl.): 16—30.
46. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2004; 2: 9—15.
47. **Peitz U., Sulliga M., Wolle K.** et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in randomized study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 315—22.
48. **Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S.** et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1469—74.
49. **Blinkov I.L.** *Klin. med.* 1997; 12: 71—74 (in Russian).
50. **Bukharin O.V.** *Med. Vestn.* 2007; 31: 4—5 (in Russian).
51. **Blaser M.J.** Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J. Infect. Dis.* 1999; 179 (6): 1523—30.
52. **Menegatti M., Holton J., Figura N.** et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* of subjective healthy donors: Clinical meaning of their presence or absence. *Gastroenterol. Hepatol. Update/Abstract from the Latest publ.* 1999; 1: 3—4.
53. **Go F.** The infection *Helicobacter pylori*: is there a connection between the genotype of an organism and the presence of the disease? In: *Diagnosics and treatment of diseases, associated with Helicobacter pylori: II Mezhdunar. Simp. Moskva; 1999: 2—3 (in Russian).*
54. **Tsimmerman Ya.S.** Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 1998; 5 (Pril. 5): 64—5 (in Russian).
55. **Tsimmerman Ya.S., Zinnatullin M.R.** *Klin. med.* 1999; 2: 52—6 (in Russian).
56. **Blaser M.J.** Cost of commensalism (state of the art lecture). In: 6-th United European Gastroenterology Week, 1997: Abstract on disk.
57. **Tsimmerman Ya.S.** Chronic gastritis and peptic ulcer disease. *Perm'; 2000 (in Russian).*
58. **Vorob'ev A.A.** Introduction. In: Chernin V.V., Chervinets V.M., Bondarenko V.M., Bazlov S.N. Peptic ulcer, chronic gastritis, ezofagit in the aspect of dysbacteriosis esophagogastrointestinal zone. Tver'; 2004: 4—6 (in Russian).
59. **Tsimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A., Vedernikov V.E.** *Klin. med.* 2012; 11: 41—6 (in Russian).
60. **Maucci G., di Battista R., Abbiati C.** et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: A multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42—7.
61. **Bytzer P., Tagbjaerd P.S.** *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: Prevalence clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-years follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1409—16.
62. **Laine L., Hopkins R., Gerardi L.** Has the impact of United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously disigned trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (9): 1409—15.
63. **Tytgat G.N.J.** No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9 (Suppl. 1): 39—42.
64. **Maev G.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N.** Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol i koloproktol. 2012; 4: 17—27 (in Russian).
65. **Niemala S., Karttunen T., Kerola T.** *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Evolution of histologic changes over 10 yers. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 542—9.
66. **Thoreson A.C.-E., Nosseini N., Svannerhelm A.M., Bolin I.** Different *Helicobacter pylori* strains colonize the antral and duodenal ulcer patients. *Helicobacter.* 2000; 5: 69—78.
67. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 1994; 65—7 (in Russian).
68. **Sudakov K.V.** *Klin. med.* 1997; 10: 4—11 (in Russian).
69. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2006; 3: 9—19 (in Russian).
70. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2011; 1: 14—9 (in Russian).
71. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2012; 8: 11—8 (in Russian).
72. **Aruin L.I.** *Helicobacter pylori* infection in the etiology and pathogenesis of peptic ulcer. In: Materials of the 7-th session of the Russian group for the study of *Helicobacter pylori*. N. Novgorod; 1998: 6—9 (in Russian).
73. **Tsimmerman Ya.S., Shchetkin D.I.** *Klin. med.* 2002; 1: 48—53 (in Russian).
74. **Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N.** *Klin. med.* 2002; 1: 40—4 (in Russian).
75. **Chernousov A.F., Bogopol'skiy P.M.** *Klin. med.* 2000; 8: 88—90 (in Russian).
76. **Baranskaya E.K.** *Russk. med. zhurn.* 2002; 1: 48—53 (in Russian).
77. **Rollan A., Giancaspero R., Fuster F.** et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 50—6.
78. **Correa P.** Human gastric cancerogenesis: A multistep and multifactorial process. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735—40.
79. **Hansen S., Melby K.K., Aase S.** et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 353—60.
80. **Burakov I.I.** Eksper. i klin. gastroenterol. 2002; 3: 45—8 (in Russian).
81. **Webb P.M., Law M., Varghese C.** et al. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case-control studies nested with in prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49: 347—53.
82. **Tsimmerman Ya.S.** *Klin. med.* 2004; 4: 9—15 (in Russian).
83. **Tsimmerman Ya.S.** *Vestn. khirurgich. gastroenterol.* 2011; 2: 77—88 (in Russian).
84. **Rokkas F.** Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2002; 3: 66—70 (in Russian).
85. **Weston A.P., Bard A.S., Topolovski M.** et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1998; 58: 388—90.

Поступила 22.01.13