

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.33/.342:001.8

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

**Я. С. Циммерман**

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,  
г. Пермь, Российская Федерация*

## PROBLEMATIC QUESTIONS OF MODERN GASTROENTEROLOGY

**Ya. S. Tsimmerman**

*Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation*

Представлено обсуждение проблемных вопросов современной гастроэнтерологии.

**Ключевые слова.** Гастроэнтерология, *Helicobacter pylori*, гастрит, язвенная болезнь, рак желудка.

Problematic questions of modern gastroenterology are discussed in the paper.

**Key words.** Gastroenterology, *Helicobacter pylori*, gastritis, gastric ulcer, gastric cancer.

*То, что не подвергалось сомнению  
и критике, рано считать  
достоверным и доказанным.*

*В. Х. Василенко*

Современная гастроэнтерология включает огромное количество распространенных и редких заболеваний и клинических синдромов, поэтому по праву занимает одно из ведущих мест в клинической медицине, наряду с кардиологией и пульмонологией. Специализация в медицине необходима и неизбежна, так как объем медицинских знаний вырос за последние 20–25 лет настолько, что один человек не в состоянии охватить его полностью.

Однако специализация в клинической медицине принесет пользу только в том слу-

чае, если будет базироваться на широком общем образовании врача.

### **I. Проблемы терминологии**

1. Термин «гастроэнтерология» в буквальном переводе с латинского языка означает болезни желудочно-кишечного тракта (*gaster* – желудок, *entericus* – кишечник) и фактически не включает болезни печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Неслучайно из гастроэнтерологии в последнее время выделились такие субспециальности, как гепатология и панкреатология, а термин «гастроэнтерология» во многом утратил свое объединяющее значение для болезней пищеварительной системы. За рубежом появились журналы, целиком посвященные заболеваниям печени или болезням поджелудочной железы («*Journal of Hepatology*», «*International Journal of Pancrea-*

© Циммерман Я. С., 2015

e-mail: pmzh@psma.ru

тел. 8 (342) 217 09 40

[Циммерман Я. С. – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ].

tology»). В 1984 г. известный гастроэнтеролог О. С. Радбиль предложил заменить термин «гастроэнтерология» на «дигестиология» [21] (лат. *digestivus* – пищеварение), и его предложение тогда же было поддержано [37, 41]. В Швейцарии уже много лет издается журнал «Digestion», основанный на том же термине.

2. Еще в 1896 г. одним из корифеев отечественной медицины В. П. Образцовым были введены во врачебный обиход термины «энтерит» и «колит» для обозначения заболеваний тонкой и толстой кишок воспалительной природы [18]. В последние годы отечественные энтерологи, следуя в фарватере зарубежных авторов, отказались от этих терминов в пользу аморфных терминов «энтеропатия» и «колопатия». Выдающийся отечественный патолог В. В. Серов считал термин «-патия» «прибежищем незнания и непонимания» [34], с чем трудно не согласиться. Действительно, термин «-патия» происходит от латинского слова *pathos*, что в переводе означает болезнь (страдание) вообще – без конкретизации характера патологического процесса в кишечнике (воспалительный, дис- и атрофический или опухолевый), поэтому он неприемлем для использования в клинической практике [34]. Известный отечественный энтеролог А. И. Парфенов так расшифровал термин «энтеропатия»: «Это общее название болезней тонкой кишки различного происхождения, объединяемых развитием воспалительных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, нередко заканчивающихся атрофией ворсинок и эрозивно-язвенными поражениями» [19]. Таким образом, он признает воспалительный характер патологического процесса в тонкой кишке, что, как известно, определяется термином «энтерит» [34]. То же можно сказать и о термине «колит».

**II. Проблема: *Helicobacter pylori* (Hр-инфекция) и ассоциированные с нею гастродуоденальные заболевания (и не только).** «Открытие» *Helico-*

*bacter pylori* в 1983 г. связывают с именами двух австралийских ученых J. R. Warren и В. J. Marshall, которые впервые обнаружили эти бактерии в желудке у человека и выделили их в чистой культуре. Первоначально бактерии назывались *Campylobacter pylori*. Сам факт обнаружения неизвестной науке бактерии нельзя считать каким-то экстраординарным событием в микробиологии, поскольку помимо десятков тысяч известных бактерий, среди которых несколько сотен болезнетворных, существует значительное количество неизвестных, которые еще ждут своего «открытия».

Вскоре после «открытия» Hр начался всеобщий «ажитаж» по изучению эпидемиологии Hр-инфекции, ее распространенности в популяции, молекулярно-биологических основ изменчивости, вирулентных свойств, а также возможной связи с различными гастродуоденальными заболеваниями: сначала с хроническим гастритом (ХГ) и язвенной болезнью (ЯБ), затем – с раком желудка (РЖ) и мальтомой (МАЛТ-лимфомой) желудка низкой степени злокачественности [68, 73, 74, 95]. Более того, стали искать связь между Hр-инфекцией и различными внежелудочными заболеваниями (кардиоваскулярными, неврологическими и др.), претенциозно назвав эти попытки «инфекционным ренессансом» [10].

Адепты концепции о ведущей роли Hр-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ и мальтомы желудка) в разное время выдвигали постулаты – лозунги; особенно усердствовал в этом отношении американский гастроэнтеролог D. Y. Graham. Вот некоторые из его высказываний: «Хороший» Hр – мертвый Hр»; «Нет Hр – нет язвенной болезни»; «Эрадикация Hр приводит к полному излечению ЯБ»; «ЯБ уходит в историю» и мн. др. Мы постараемся в дальнейшем аргументированно дезавуировать эти безапелляционные постулаты D. Y. Graham, поскольку они не имеют под собой доказательной базы.

Однако прежде приведем в кратком изложении установленные наукой за последние 25–30 лет бесспорные факты о *Hp*-инфекции, ее характеристику и опишем свойства.

1. *Hp* – это грамотрицательный, макроаэрофильный микроб спиралевидной формы, имеющий на одном своем конце 4–5 жгутиков, которые позволяют ему свободно перемещаться в надэпителиальной слизи в поисках оптимальных условий для существования в желудке (уровень pH, осмолярность).

2. *Hp* колонизируют надэпителиальную слизь, наружную поверхность цилиндрического желудочного эпителия (между ворсинками) и межклеточные контакты. В подэпителиальном пространстве и эпителии желудочных желез их, как правило, не обнаруживают.

3. *Hp* не могут колонизировать ни многослойный плоский эпителий пищевода, ни цилиндрический эпителий кишечника, в том числе эпителий ДПК, за исключением очагов желудочной метаплазии.

4. *Hp* – это неинвазивный микроорганизм, жизнедеятельность которого ограничена желудочным компартментом.

5. Установлен полиморфизм штаммов *Hp*, колонизирующих слизистую оболочку желудка (СОЖ), обусловленный высокой частотой их мутаций, что стало основанием называть их «хамелеоном». Мутациям подвергаются прежде всего гены, необходимые для адаптации *Hp*, причем за счет рекомбинантных мутаций *Hp* легко изменяют свои свойства.

6. *Hp* – сравнительно молодой микроб: его «возраст» не превышает 50 тысяч лет [52].

7. В 1989 г. С. S. Goodwin et al. [72] установили, что вновь выделенную бактерию следует отнести не к *Campylobacter*, а к *Helicobacter*.

8. В 1987 г. Н. Bower [63] выяснил, что геном *Hp* имеет циркулярную структуру и состоит из 1667 основных пар (генов) и предпринял попытку установить последовательность генов в геноме *Hp*.

9. В неблагоприятных условиях для существования *Hp* в СОЖ они трансформиру-

ются 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 подвергаются *реверсии*, вновь превращаясь в вегетативные (спиралевидные) формы бактерий. Полагают, что кокковидные формы *Hp*, являясь одним из вариантов их жизнедеятельности, обеспечивают сохранность вида при его «вытеснении» из привычной экологической «ниши» (желудок) в несвойственные для их обитания условия [10, 77].

10. Основным резервуаром *Hp*-инфекции является сам человек, причем взаимное инфицирование происходит главным образом фекально-оральным путем; орально-оральный путь имеет вспомогательное значение. Велика роль внутрисемейной передачи *Hp*, особенно в детском возрасте [76].

11. На поздних стадиях эволюции часть штаммов *Hp* приобрела «островок патогенности» (pathogenecity-associated island – PAI), который располагается на участке хромосомной ДНК. Предполагают, что его появление является результатом горизонтальной передачи «островка» *Hp* от какого-то другого микроба [10, 28]. В определенных условиях возможна утрата *Hp* «островка патогенности» и вирулентных свойств [53].

12. В процессе изучения «островка патогенности» в *Hp* были выделены «гены цитотоксичности»: *cagA* (cytotoxin-associated gene A), *vacA* (vacuolating-associated cytotoxin A), *iceA* (induced by contract with epithelium) и *babA* (blood-group associated binding adhesion) [10, 28, 68, 96].

Наиболее важным из них является белок *CagA*, который индуцирует воспалитель-

ный процесс в СОЖ за счет стимуляции синтеза мощного хемоаттрактанта – *интерлейкина-8* (ИЛ-8). Ген *cagA* кодирует белки особой IV секреторной системы, а гены секретиции белка IV 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 «цитокинового каскада» с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и др.). В СОЖ повышается синтез гастрина, стимулирующего кислотообразование, и снижается продукция соматостатина, тормозящего желудочную секрецию, что приводит к гиперсекреции и гиперацидности желудочного сока. Одновременно развиваются местные иммунологические реакции. CagA – положительные штаммы *Hp* – изменяют уровни пролиферации и апоптоза эпителиоцитов СОЖ [61]. Ген *cagA* считается 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*, цитотоксическим действием обладают 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 2 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 [28, 61, 96].

13. В «островке патогенности» (PAI) сосредоточены детерминанты вирулентности: уреазы (ген *ugaA1*), адгезин (ген *hpaA*), супероксиддисмутаза (ген *sodA*), вакуолизирующий цитотоксин (ген *vacA*) и каталаза (ген *catA*) [28].

Уреаза действует как токсин: разрушая мочевины, входящую в состав пищи, поступающей в желудок, она образует аммиак, который повреждает эпителиоциты СОЖ [28].

14. *Hp*-инфекция широко распространена на всех континентах земного шара и во всех этнических группах населения, начиная с детского возраста: до 60 % популяции планеты инфицировано *Hp*, особенно в развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки, где контаминация населения *Hp* достигает 90 % [56]. За недолгую историю человечества *Hp* инфицировали почти всю популяцию. Лишь успехи гигиены за последние 100–120 лет снизили его до 60 %.

В России распространенность *Hp*-инфекции составляет: у детей 5–10 лет – 29 %, 11–14 лет – 56 %, а у взрослых достигает 70–92 % [13].

Вместе с тем большинство людей, инфицированных *Hp* (примерно 70 %), остаются здоровыми – бактерионосителями [51, 54, 56].

Считают, что контаминация СОЖ *Hp* существует уже много тысячелетий [59]. *Hp* сумели приспособиться к существованию в резко кислой среде желудка, обладающей бактерицидными свойствами, благодаря наличию разнообразных фенотипов, которые появились в результате взаимного обмена *Hp* с различными антигенными свойствами между разными «хозяевами» [57].

15. *Hp* персистируют в организме человека всю его жизнь, однако клинические последствия их жизнедеятельности наблюдаются менее чем у 1 % инфицированных [10, с. 68].

В результате длительной контаминации СОЖ *Hp* у части носителей 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 % [16, 61].

16. Утверждают, будто у *Hp*-инфекции в желудке нет конкурентов [10]. Только *Hp* благодаря их уникальной способности к ре-

комбинантным мутациям сумели приспособиться к существованию в резко кислой среде желудка.

17. Как известно, для подтверждения (доказательства) этиологической роли микроорганизма в развитии конкретного заболевания, в том числе гастроэнтерологического, он должен соответствовать всем требованиям «триады Коха»: 1) Микроорганизм (в данном случае *Нр*) должен быть всегда обнаружен у человека, страдающего определенным заболеванием (ХГ, ЯБ, РЖ), и у других людей, вызывая у них аналогичную болезнь. 2) Возбудитель болезни (*Нр*) может быть взят у больного и культивироваться вне него (при посеве на бактериальные среды). 3) 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) микроба должна приводить к исчезновению клинических симптомов болезни и к выздоровлению [10].

Один из «первооткрывателей» *Нр* В. J. Marshall, чтобы доказать этиологическую роль этих бактерий при ХГ и ЯБ, совершил мужественный поступок, приняв внутрь концентрированную суспензию чистой культуры *Нр* ( $10^9$  микробных тел). Однако этот рискованный эксперимент не дал ожидаемого результата: спустя 7–10 дней у него 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 *Нр* [85].

Впоследствии стали утверждать, что в 10 % случаев острый *Нр*-ассоциированный гастрит способен эволюционировать в антральный неатрофический ХГ (типа В). Известный патоморфолог Л. И. Аруин считает, что *Нр* являются триггером, запускающим острый

воспалительный процесс в желудке, который в небольшой части случаев подвергается хронизации [2].

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

Согласно этой концепции, под влиянием *Нр*-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; сопровождаются снижением 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- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) натуральными киллерами (НК-клетками), которые несут ответственность за местный иммунный ответ. *В результате повышается активность «факторов агрессии» и снижается активность «факторов защиты»* (слизистобикарбонатный барьер желудка; регенераторная способность эпителиоцитов и др.), ухудшается местный кровоток и т.п. Эти изменения создают условия для образования язвенного дефекта в желудке [89, 90].

Для объяснения патогенеза ЯБ ДПК, ассоциированной с *Нр*, была предложена *концепция «протекающей крыши» (leaking roof concept), или «каскада»* [71]. В результате гиперсекреции и гиперацидности желудочного сока у больных, страдающих *ХГ язвенного*

тата, происходит длительная «ацидофикация» луковицы ДПК, следствием которой является образование в ней очагов желудочной метаплазии, которые колонизируют *Нр*, мигрирующие из антрума желудка, что приводит к развитию хронического дуоденита (бульбита) и образованию язвы.

19. *Эпидемиологические исследования установили определенную связь контаминации СОЖ Нр с развитием дистального РЖ*: при колонизации СОЖ *Нр* частота дистального РЖ увеличивается в 1,4–4,2 раза [65, 68]. Методом многофакторной логистической регрессии (МЛР) было показано, что коэффициент МЛР при инфицировании желудка *Нр* достигает 2,79, причем связь *Нр* с развитием дистального РЖ была подтверждена преимущественно с его кишечной формой.

Комбинированный анализ 800 подтвержденных случаев дистального РЖ в многоцентровых контролируемых исследованиях показал, что при наличии в СОЖ *Нр*-инфекции коэффициент риска развития дистального РЖ близок к 2,5 [68]. Согласно взглядам P. Correa – одного из ведущих специалистов по проблеме РЖ, наблюдается определенная последовательность (этапность) в развитии РЖ: сначала формируется *Нр*-ассоциированный неатрофический антральный ХГ, который со временем распространяется в антрокардиальном 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 (предрак) с последующим развитием РЖ [29, 65].

Международное агентство по изучению РЖ (IARC), являющееся подразделением ВОЗ, признало *Нр* канцерогеном I класса. Однако связь развития РЖ с *Нр*-инфекцией пока удалось подтвердить только эпидемиологическими исследованиями [93].

20. *Мальтома (MALT-лимфома) желудка* – редкое заболевание, протекающее в 2 вариантах: с низкой степенью злокачественности и с высокой. Роль *Нр* в развитии мальтомы желудка нашла подтверждение только при первом ее варианте, который ассоциируется с *Нр*-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 (ОР) развития MALT-лимфомы у лиц, инфицированных *Нр*, как полагают, повышен в 5–6 раз. После успешной эрадикации *Нр* у 60–80 % больных мальтомой желудка удается добиться длительной ремиссии. В случае неудачи эрадикационной терапии прибегают к хирургическому вмешательству с последующей химиотерапией (хлорамбуцил и др.) [55, 95].

21. *В диагностике Нр-инфекции используют инвазивные и неинвазивные методы*, которые нашли отражение в рекомендациях Маастрихтских консенсусов (МК) – 1–4 (1996–2010) [40–44], разработанных европейской группой по изучению *Нр* (European Helicobacter Study Group – EHSg). Нужно заметить, что Группа Маастрихта (P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al.) фактически монополизировала право определять методы диагностики, показания к эрадикации *Нр*, а также стратегию и тактику эрадикационной терапии [16, 31, 44].

Среди рекомендуемых *методов диагностики Нр-инфекции* следует назвать: 1) гистологический (бактериологический) метод определения *Нр* в биопсийном материале, полученном из антрума и тела желудка, с окраской препаратов по Варгин–Старри, метиленовым синим, по Граму и по Гимзе (чувствительность – 90 %, специфичность – 97 %); 2) быстрый уреазный тест с материалом биопсий (инвазивные методы); 3) серологиче-

ский метод определения антител *Нр* в сывотке крови, прежде всего IgG, с помощью иммуноферментного анализа (ИФА); чувствительность – 85 %, специфичность – 79 %. Его применяют для скрининговых исследований контаминации *Нр* в различных группах населения. К сожалению, его невозможно использовать для контроля за эффективностью эрадикационной терапии, поскольку антитела против *Нр* сохраняются в крови в течение 6 мес. после успешной эрадикации *Нр* (неинвазивный метод).

В «МК-4» (2011) *предпочтение отдают 2 неинвазивным методам диагностики*: 1) уреазному дыхательному тесту (УДТ) с <sup>13</sup>C (*Нр* гидролизует мочевины, меченную <sup>13</sup>C, и в выдыхаемом воздухе появляется углекислый газ – CO<sub>2</sub>); чувствительность метода – 64–99 %, специфичность – 75–95 %; 2) метод определения антигенов *Нр* в фекалиях (HrSA-тест) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА); его чувствительность – 93,3 %, специфичность – 93,9 %. Определять антигены *Нр* в фекалиях можно с помощью наборов HrSA ELISA.

Особняком стоит метод детекции ДНК *Нр* с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР); ее чувствительность – 96 %; специфичность – 100 % [36].

22. *Рекомендации «МК-1–4» по лечению Нр-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний основываются на стратегии тотального уничтожения Нр (test and treat strategy: выявлять и уничтожать!), которая соответствует постулату D. Y. Graham: «Хороший» Нр – только мертвый Нр»* [14, 31, 44, 79, 80].

В «МК-2» (2000) были выделены 3 уровня, или категории, показаний для эрадикации *Нр*:

1) *«Настоятельно рекомендуется»*, куда были включены: а) ЯБ желудка и ДПК в фазе обострения (рецидива) и ремиссии, в том числе при ее осложнении гастродуоденальным кровотечением (уровень доказательности 1); б) ХГ, ассоциированный с *Нр*, в том

числе его атрофические формы (уровень доказательности 2); в) мальтома желудка (уровень доказательности 2); г) состояние после резекции желудка по поводу РЖ (уровень доказательности 3); д) родственники первой степени родства больных, оперированных по поводу РЖ (уровень доказательности 3).

2) *«Целесообразно»*: а) больные с синдромом функциональной (гастродуоденальной) диспепсии – СФД (уровень доказательности 2); б) больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – ГЭРБ (уровень доказательности 3); в) больные с так называемой НПВС-гастропатией (уровень доказательности 2).

3) *«Сомнительно»*: здоровые бактерионосители, изъявившие желание пройти курс эрадикации *Нр* (по желанию пациента) (уровень доказательности 4) [44, 80].

В «МК-3» (2005) и в «МК-4» (2010) показания для эрадикации *Нр* остались без изменений [14, 31].

23. *В качестве нижней границы (порога) эффективной эрадикации Нр авторы-составители «МК» произвольно установили уровень 80 %, который должен быть подтвержден не менее чем 2 методами и не ранее чем через 4 недели после окончания курса эрадикационной терапии* [14, 31, 44].

24. Первым препаратом для лечения *Нр*-инфекции, который предложили В. J. Marshall и соавт. [82], 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 % [33, 44].

В «МК-1» (1996) основным методом эрадикации *Нр* была рекомендована *«тройная схема»* с двукратным приемом (утром и вечером) одного из ИПП (омепразол, лансопразол и др.) и двух антибактериальных препаратов (АБП): кларитромицина (по 250 мг) и амоксициллина (по 500 мг), который можно заменить на метронидазол (по 500 мг), в течение 7 дней.

В «МК-2» (2000) в связи с растущей резистентностью *Нр* 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 *Нр* (< 80 %) было рекомендовано увеличить количество АБП с 2 до 3 (де-нол – по 120 мг 4 раза в день + тетрациклин по 200 мг 2 раза в день + фуразолидон – по 100 мг 4 раза в день + один из ИПП в стандартной дозе). Эта четырехкомпонентная схема эрадикации *Нр* была названа «*квадротерапией*», или «*терапией второй линии*» (second-line therapy).

В «МК-3» (2005) для преодоления по-прежнему растущей резистентности *Нр* 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 *Нр* и квадротерапии снизился до 43–50 и 68–69 % соответственно [87].

В связи с этим гастроэнтерологи в разных странах мира (уже вне рамок «МК») начали поиск «резервных» АБП для преодоления резистентности *Нр* и улучшения результатов эрадикационной терапии. Изучался эффект макролидов (азитромицин, рокситромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, спарфлоксацин), новых нитрофурановых производных (нифуроксазид, или эрсефурил), нитротиазоламидов (нитазоксамид) и др.

Особенно большие надежды возлагали на рифабутин (по 150 мг 2 раза в день), применение которого даже назвали «*терапией спасения*» (rescue therapy). Однако уже вскоре выяснилось, что к нему тоже развивалась резистентность *Нр*, в связи с чем эффективность схем эрадикации с включением

рифабутин резко снизилась и колебалась в доверительном интервале 26–66 % [70]. 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 *Нр*. Дополнительно предлагается назначать *пробиотики* для предупреждения осложнений антибактериальной терапии, прежде всего дисбиоза толстой кишки, который развивается практически в 100 % случаев, в связи с увеличением в схемах эрадикации количества АБП с широким спектром антибактериальной активности приобретает клинически выраженный характер (антибиотико-ассоциированная диарея и др.). Предлагают также увеличить в 2 раза и дозу ИПП [31].

*Мы представили в кратком изложении наиболее важные итоги изучения проблемы Нр-инфекции за прошедшие 25–30 лет.*

**Во 2-й части обзорной статьи представим аргументированный критический анализ этих итогов.**

1. *Нр* персистирует в желудке человека всю его жизнь, начиная с детского возраста, однако клинические последствия их жизнедеятельности наблюдаются только у 1 % [10]. У 70 % инфицированных *Нр* людей никогда не развиваются гастродуоденальные заболевания [70]. Это здоровые бактерионосители, не предъявляющие никаких жалоб, часто на протяжении всей жизни. Здоровое бактерионосительство, комменсализм и мутуализм являются общебиологической проблемой, которую необходимо учитывать [3].

Авторитетный микробиолог О. В. Бухарин отметил: «*Борьба с инфекцией – извечная тема: идет постоянная «дуэль» между человеком и микробом, в результате которой погибает либо человек, либо микроб. Но ча-*

ще всего сохраняется длительное сосуществование – это форма здорового бактерионосительства» [5].

Важно подчеркнуть, что контаминация *Нр* слизистой желудка не сопровождается какими-либо клиническими симптомами: *клиническая релевантность у Нр полностью отсутствует.*

Колонизацию слизистой желудка *Нр* обнаруживают у 75–80 % здоровых доноров [60, 84]. Даже цитотоксические штаммы *Нр* (cagA- и vacA-положительные) были выявлены не только у больных ЯБ (в 60–90 %) и РЖ (74,1 %), но и при функциональной (гастро-дуоденальной) диспепсии (СФД), не связанной с *Нр*-инфекцией (в 46 %), и у здоровых бактерионосителей (27 %), которым они не причиняли никакого вреда [8, 43].

Известный микробиолог и фармакотерапевт С. В. Сидоренко считает, что *«широкое распространение Нр-инфекции среди лиц без признаков патологии – это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль Нр в развитии гастродуоденальных заболеваний»* [28].

Еще в 1962 г. Т. Rosebury (эколог) предложил термин *«амфибиоз»* для обозначения взаимоотношений между человеком и бактериями, которые могут быть как симбионтными, так и патогенными в зависимости от конкретных обстоятельств, прежде всего от состояния иммунной системы макроорганизма [88].

С этим согласны многие авторитетные зарубежные и отечественные ученые, изучающие проблему *Нр*-инфекции.

Так, М. J. Blaser считает, что: 1) *«Нр сосуществуют с человеком уже много тысячелетий, а возможно, и миллион лет».* 2) *«Между человеком и Нр существует своеобразный гомеостаз: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему “хозяину”.* 3) *«В зависимости от обстоятельств, Нр могут вести себя как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступать в качестве*

*патогена».* 4) *«Существует определенный баланс между негативным и позитивным действием Нр на человека»* [57, 59, 60, 88]. На недавно прошедшей Американской гастроэнтерологической неделе (г. Чикаго, 2014) М. J. Blaser выступил с докладом, красноречиво названным *«Helicobacter pylori: друг или враг?».*

С. В. Сидоренко утверждает: *«Островки патогенности появились у Нр на поздних этапах их эволюции и являются результатом горизонтальной передачи от какого-то другого микроба»* [28].

2. Еще в 1998 г., обобщив известные к тому времени факты о *Нр*-инфекции, мы предложили оригинальную концепцию взаимоотношений между организмом человека и *Нр*. В кратком изложении суть ее состоит в том, что изначально *Нр* были комменсалами (commensal – «сотрапезник»). Много тысячелетий назад *Нр* благодаря небольшим размерам генома и способности к быстрым мутациям сумели адаптироваться к резко кислой среде желудка и занять до этого свободную экологическую нишу. Все это время *Нр* комфортно сосуществовали с организмом человека, не причиняя вреда своему «хозяину»: здоровье человека служило надежной гарантией сохранения самой микробной популяции (*Нр*) в желудке. Таким образом в микроэкологической системе желудка сложилось устойчивое равновесие («баланс интересов»), отличавшееся высокой стабильностью.

Однако с началом *«эры антибиотиков»* (середина XX в.) это динамическое равновесие было грубо нарушено, так как при бескомпромиссной борьбе с болезнетворными бактериями одновременно уничтожалась и эндосимбионтная микрофлора, в том числе *Нр*, о присутствии которых в желудке тогда еще не было известно. Но благодаря огромным адаптационным возможностям *Нр* они не были уничтожены: возникли многочисленные мутации, обеспечившие селекцию штаммов *Нр*, резистентных к приме-

няемым антибиотикам, а в части случаев – появление цитотоксических штаммов *Нр*, приобретших «островки патогенности», которые стали угрожать здоровью человека.

Таким образом, появление и распространение штаммов *Нр*, резистентных к лечению, и цитотоксических штаммов *Нр* – это результат нерационального и часто необоснованного применения антибиотиков широкого спектра действия (по данным ВОЗ, в 50–75 % случаев), что привело к трансформации *Нр* из безвредных комменсалов в потенциальных патогенов, имеющих ятрогенное происхождение [43, 49].

3. Сторонники исключительной роли *Нр*-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний утверждают, будто «у *Нр* в желудке нет конкурентов», а при обнаружении в слизистой желудка другой микрофлоры объявляют ее транзиторной.

Однако исследования микробиологов, выполненные в НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, установили, что в желудке у здоровых людей присутствует и другая мукозная микрофлора (М-микрофлора) в количестве  $10^3$ – $10^4$ /мл, обладающая адгезивностью, частично – инвазивностью (в отличие от *Нр*) и вирулентностью [4]. Авторитетный микробиолог А. А. Воробьев писал по этому поводу: «Доминирующее место в микробиоценозе желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) занимают стафилококки, стрептококки, микрококки, грибы рода *Candida* и лактобациллы и реже – *Нр*. Не геликобактериоз, а дисбактериоз, характеризующийся избыточным ростом мукозной микрофлоры, является важным фактором, способствующим активации воспалительно-эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, а используемые в схемах эрадикации антибактериальные средства действуют на всю мукозную микрофлору, а не только на *Нр*» [7]. Следовательно, эффект эрадикационной терапии не может служить доказательством ис-

ключительной роли *Нр* в развитии *Нр*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний, так как при этом уничтожается вся М-микрофлора, а не только *Нр* [35].

4. **ХГ и *Нр*-инфекция.** Частота ХГ, ассоциированного с *Нр*, составляет 65–80 %; при этом цитотоксические и нецитотоксические штаммы *Нр* обнаруживают примерно с одинаковой частотой.

Мы изучили состав и свойства микрофлоры желудка у больных острым гастритом (ОГ) и активным ХГ современными методами микробиологического исследования (совместно с микробиологом доктором медицинских наук Ю. А. Захаровой). Было установлено, что в  $82,1 \pm 7,2$  % в антруме желудка присутствуют, помимо *Нр*, 105 видов бактерий, в том числе в виде микробных ассоциаций – в 55,7 %. Причем преобладают стрептококки (52,5 %), стафилококки (23 %) и грибы рода *Candida* (19,7 %); *Нр* были выделены в 18 %. Признаки патогенности были установлены у  $56,4 \pm 6,7$  % из них, в том числе уреазная активность – у  $27,3 \pm 6$  % [47]. Таким образом, в развитии ОГ и активного ХГ действительно в значительной части случаев участвует бактериальная инфекция, однако ведущая роль *Нр* в этом процессе вызывает обоснованные сомнения.

Кроме того, существуют, как известно, формы ХГ, не связанные с инфекционным фактором: это аутоиммунный ХГ (тип А), токсико-химический ХГ (тип С) и несколько особых форм ХГ: радиационный, гранулематозный, эозинофильный [42].

5. **ЯБ и *Нр*-инфекция.** 1) Прежде всего необходимо рассмотреть важнейший вопрос: является ли *Нр* этиологическим фактором ЯБ? Мы уже ссылались на «триаду Коха»: только соответствие микроба всем трем условиям (постулатам) позволяет считать его этиологическим фактором заболевания (ЯБ).

*Первое условие:* *Нр* должен быть **всегда** обнаружен у больных ЯБ. Доказательными

исследованиями с использованием 3 методов диагностики *Нр* было установлено, что в значительной части случаев ЯБ развивается без участия *Нр*-инфекции. *Нр*-негативные формы ЯБ были сначала выявлены в 8 % случаев [83], затем в 12 % [64] и в 20 % [78]. В США *Нр*-негативные формы ЯБ обнаружены у 39–52 % больных ЯБ, в Австралии – у 45 % [10, с. 106]. Эти данные послужили основанием считать постулат D. Y. Graham («Нет *Нр* – нет ЯБ») ошибочным и заменить его на более осторожный: «Нет *Нр* – нет *Нр*-ассоциированной ЯБ», признающий существование *Нр*-негативных форм ЯБ [92].

Не желая смириться с этими фактами, ортодоксальные сторонники ведущей роли *Нр* в развитии ЯБ предложили «расчленив» единую нозологическую форму ЯБ на 3 самостоятельных заболевания: 1. *Нр*-индуцированную ЯБ; 2. Идиопатическую ЯБ; 3. ЯБ, обусловленную приемом НПВС [10]. Это абсурдное предложение имело единственную цель: искусственным путем привести ЯБ в соответствие с постулатом D. Y. Graham («Нет *Нр* – нет ЯБ») и первым условием «триады Коха» («микроб-возбудитель должен быть **всегда** обнаружен в организме больного ЯБ»). Поскольку этиология *Нр*-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 (вторичная) лекарственная язва известной этиологии (НПВС).

*Второе условие:* микроорганизм (*Нр*), 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 *Нр* ( $10^9$  микробных тел): развился преходящий острый гастрит, а не ЯБ.

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

В недавно опубликованной обзорной статье, принадлежащей сторонникам инфекционной природы (*Нр*) ЯБ, указывается (дословно): «Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с основной причиной (?) развития ЯБ – *Нр*-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 перфораций язвы – 2,1 %, перитонитов язвы в соседние органы – 1,6 %, малигнизации язвы – 3,3 %, кровотечения из язвы – 13,7 %» [15].

Авторы приведенной цитаты не усматривают, по-видимому, явного противоречия между утверждением, будто *Нр* являются основной причиной ЯБ, и признанием того факта, что многолетняя (в течение 20–25 лет) активная эрадикационная терапия оказалась безрезультатной... [15]. Выдающийся патолог И. В. Давыдовский утверждал: «Причина, которая не действует, не есть вовсе причина» [9].

Таким образом, этиология ЯБ до сих пор не установлена.

2) *Патогенез ЯБ.* Группа финских ученых с целью проверки достоверности гастритической концепции патогенеза ЯБ провела специальное исследование. В течение 10 лет они наблюдали группу больных с *Нр*-ассоциированным ХГ (39 чел.). Периодически им проводили гастрофиброскопию с биопсией в антруме и теле желудка и гистологическое изучение биопсийного материала. Все эти годы больные не лечились. Спустя 10 лет констатировали, что контаминация СОЖ *Нр* 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 % отмечено спонтанное излечение ХГ, несмотря на продолжающуюся контаминацию СОЖ *Нр*. Ни одного случая трансформации ХГ в ЯБ не наблюдалось.

Таким образом, *подтвердить существование «ХГ язвенного типа» и гастритическую концепцию патогенеза ЯБ, ассоциированной с Нр, не удалось* [86].

*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 *Нр*, отличающиеся своими генотипическими и фенотипическими особенностями, а следовательно, *Нр* не мигрируют из антрума желудка в ДПК, как предполагает эта концепция [91].

**Еще в 1994 г. мы предложили оригинальную концепцию патогенеза и саногенеза ЯБ** [36], 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 [23, 30].

Одной из таких функциональных систем является гастродуоденальная (точнее гастродуоденохолангиопанкреатическая) функциональная система саморегуляции [45, 46].

Мы рассматриваем ЯБ как общее многофакторное гастроэнтерологическое (а не инфекционное) заболевание, в патогенезе которого принимают участие: отягощенная по ЯБ наследственность (в 59,9 %), психосоматические расстройства, иммунная недостаточность (иммунодефицит) и другие экзогенные и эндогенные факторы. Что касается *Нр*-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 *Нр* – лишь факультативным, так как ЯБ может развиваться и без всякого участия *Нр* (*Нр*-негативные формы ЯБ).

Даже такой непреклонный сторонник инфекционной природы ЯБ, как Л. И. Аруин, вынужден был признать: *«ЯБ – это не “классическая” инфекция: одного инфицирования Нр недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-нибудь один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу»* [1].

Один из наиболее серьезных и трезвых зарубежных исследователей этой проблемы М. J. Blaser считает, что *«развитие ЯБ, ассоциированной с Нр, это не естественный исход взаимодействия человека и микроба, а результат случайного “дисбаланса” между Нр и его “хозяйном”, несущим в себе определенные, только ему присущие признаки* (генетическую предрасположенность к ЯБ; особую структуру и реактивность иммунной системы и т.п. – Я.С.Ц.). *Только при случайном “совпадении” конкретных признаков человека и микроба возможно возникновение условий для развития ЯБ. В остальных случаях человек остается здоровым бактерионосителем или у него развивается ХГ. «Развивающаяся ЯБ является частью “платы” за поддержание экологической “ниши” в СОЖ, в которой Нр существуют как вид, а “неоднозначность популяции Нр” в сочетании с особенностями “хозяйина” оказывает влияние на клинический исход»* [57, 58, 62].

Инфекционная концепция патогенеза ЯБ не может объяснить ни одного из «вечных» вопросов ЯБ – этого своеобразного заболевания (*morbus sui generis*), которое неслучайно назвали «таинственной незнакомкой».

а) Почему при инфицировании СОЖ *Нр* образуется, как правило, одиночный язвенный дефект, а не множественные эрозивно-

язвенные поражения гастродуоденальной слизистой?

б) Почему язва, образовавшаяся в желудке или в ДПК, спонтанно заживает через 3–5 недель без какого-либо лечения, несмотря на продолжающуюся контаминацию СОЖ и ДПК *Нр*?

в) Как можно объяснить с позиции инфекционной теории патогенеза ЯБ ее спонтанную циклическую эволюцию (рецидив – ремиссия – снова рецидив и т.д.)?

г) Почему ЯБ развивается не более чем у 12–15 % инфицированных *Нр* и какие факторы со стороны «хозяина» определяют возможность ее развития?

При ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) мы определили в биоптатах, взятых из периульцерозной зоны («воспалительного валика»), рост бактериальной микрофлоры в 90,5 %, в том числе в виде микробных ассоциаций – в 69,4 %, а общее число бактериальных видов составило 93. Причем у больных ЯБ преобладали стрептококки (57,1 %), *Нр* (52,4 %) и грибы рода *Candida* (40,5 %). Достоверные различия в видовом составе микрофлоры у больных гастритами и ЯБ установлены между *Нр* ( $18 \pm 4,9$  и  $52,4 \pm 7,7$  %;  $p < 0,001$ ) и грибами рода *Candida* ( $19,7 \pm 5,1$  и  $40,5 \pm 7,6$  %;  $p < 0,05$ ). Средняя концентрация микробных клеток в желудке у больных ОГ и активным ХГ составила 3,4 лг КОЕ/г, а при ЯБ – 2,7 лг КОЕ/г, т.е. оказалась невысокой [47]. Признаки патогенности выявлены у  $56,4 \pm 6,7$  % выделенных микроорганизмов, в том числе у  $27,3 \pm 6,0$  % установлено наличие уреазной активности, а у  $36,6 \pm 6,5$  % – наличие природных или приобретенных в процессе адаптации к агрессивной среде желудка патогенных свойств [47].

Как известно, присутствие в СОЖ *Нр*-инфекции практически не влияет на клинические симптомы ЯБ и на скорость рубцевания язвенного дефекта [28], а соединительнотканый рубец после курса эрадикации *Нр* отличается низким качеством.

Единственный доказанный эффект эрадикационной терапии *Нр* – уменьшение числа ежегодных рецидивов ЯБ с 70–80 до 10–20 % [18]. Но количество рецидивов снижается и при лечении другими методами: при использовании психотропных средств (ноотропил) – до 5 %, иммуномодуляторов (имунофан) – до 12,5 %, после органосохраняющих операций – до 10 % [45, 46].

3) Сторонники инфекционной теории происхождения ЯБ утверждают, будто эрадикация *Нр* 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 [46]. Не уменьшилось за 20–25 лет эрадикационной терапии и общее количество больных ЯБ в большинстве стран мира, как и число ее грозных осложнений [15]. Кроме того, необходимо учитывать существование значительного количества *Нр*-негативных форм ЯБ [64, 78, 83], а также почти неизбежную реинфекцию *Нр* после успешной эрадикации, особенно часто в детском коллективе, 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 [45, 46]. Поэтому декларативные заявления, будто «ЯБ уходит в историю» или «К концу XXI века ЯБ будет ликвидирована» бездоказательны. Может быть, к концу XXI в. число больных ЯБ действительно существенно уменьшится, но вряд ли это будет результатом успехов эрадикационной терапии [46].

**6. *Нр*-инфекция и РЖ.** Известный исследователь проблемы РЖ Р. Согреа считает, что развитие РЖ – это многофакторный и многоэтапный процесс, растянутый во времени [65, 66, 75]. 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 1-го класса. Однако *Hp* не принимают непосредственного участия в развитии РЖ, не синтезируют мутагенных и канцерогенных веществ; не удалось установить существования «канцерогенных» штаммов *Hp*, поэтому правильное отнести *Hp* к коканцерогенам [8, 61].

Риск развития РЖ у инфицированных *Hp* людей сравнительно невелик: не более 1 %, поэтому *Hp* нельзя признать облигатным канцерогеном для человека. Как многофакторное заболевание, РЖ развивается только при воздействии на человека комплекса факторов риска (химические и физические канцерогены; онковирусы; наличие наследственной предрасположенности и, возможно, *Hp*-инфекция).

Установлено, что *Hp* принимают участие в патогенезе *только дистального РЖ*, локализованного за углом желудка, а *проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с Hp-инфекцией*. Более того, имеются доказательства, что контаминация *Hp* в антруме желудка, особенно его СаgА (+) штаммами, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ, а также ГЭРБ и ее грозных осложнений: пищевода Барретта (предрак) и рака нижней трети пищевода [32, 38, 50, 93, 94].

В связи с этим М. J. Blaser высказал суждение, что *существует некий баланс между негативным и позитивным действием Hp-инфекции на человека* [59].

На рабочем совещании европейской группы по изучению *Hp*-инфекции – EHSG (Любляна, 2012) в двух докладах была поколеблена незыблемая, казалось бы, концепция P. Correa об этапности («каскаде») канцерогенеза в слизистой желудка, согласно которой атрофия СОЖ и кишечная метаплазия являются неизбежными (обязательными) этапами в развитии РЖ. Так, по данным М. Varbanova et al., развитие РЖ не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии слизистой желудка по системе

OLGA (Operative Link Gastritis Assessment), а M. Leia et al. установили, что в большинстве случаев РЖ протекает с нормальным уровнем пепсиногена-I и пепсиногена-II в крови, что свидетельствует об отсутствии при РЖ атрофии в фундальном отделе желудка [73]. Таким образом, развитие атрофического процесса в слизистой желудка не является обязательным этапом в развитии РЖ [50].

Ф. Роккас 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* [22].

**7. Эрадикацию *Hp***, начиная с 1996 г., осуществляют согласно рекомендациям «*Маастрихтских консенсусов*», авторы-составители которых фактически монополизировали право на регламентацию эрадикационной терапии *Hp*-инфекции. Последний из них (МК-4) был опубликован в 2010 г. [81].

Результаты 18-летней эрадикационной терапии *Hp* нельзя признать удовлетворительными [28]. Из-за быстро растущей резистентности *Hp* к АБП, включенным в схемы эрадикационной терапии, они снизилась до критического уровня. *Одной из ведущих причин возникшей проблемы снижения эффекта проводимой эрадикации Hp стали просчеты авторов-составителей «МК»*. Назовем основные из них:

1) Приверженность стратегии тотального уничтожения *Hp*, которая ничем не оправдана и нереальна (Б. Е. Вотчал: «*Лечить нужно только тогда, когда нельзя не лечить!*»).

2) Необоснованное включение в показания для эрадикации *Hp* ГЭРБ, СФД и так называемой НПВС-гастропатии, связь которых с *Hp* не доказана.

3) Нет необходимости проводить эрадикацию *Hp* у больных теми формами ХГ, развитие которых не связано с *Hp*-инфекцией (они были ранее перечислены), а также

при *Нр*-негативной ЯБ и проксимальном (кардиальном) РЖ.

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

5) Произвольно установлен заниженный «рубеж» эффективной эрадикации (80 %), допускающий выживание до 20 % бактерий. Но именно эти 20 % *Нр* и являются штаммами *Нр*, приобретшими резистентность, которые продолжают персистировать в желудке и дают потомство, обладающее невосприимчивостью к АБП.

6) Ничем не объяснима приверженность авторов-составителей «МК» к одним и тем же АБП, включаемым в схемы эрадикации уже на протяжении 18 лет (кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин, метронидазол). Лишь в «МК-4» включен «резервный» антибиотик (левофлоксацин), но признается, что и к нему уже быстро нарастает резистентность *Нр*. Не учитывается известный в микробиологии факт: чем чаще используют антибактериальное средство, тем быстрее к нему вырабатывается резистентность микроорганизмов.

В последнем пересмотре «МК-4» его авторы-составители были вынуждены сделать важные признания:

1. «При СФД эрадикация *Нр* вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов», что составляет 8,3 % (!). А согласно последним «Римским критериям» (РК-III, 2006) использование плацебо при СФД эффективно в 20–40 % случаев [69].

2. «*Нр* не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространением *Нр* и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода». Иначе

говоря, эрадикация *Нр* приводит к учащению ГЭРБ и аденокарциномы пищевода!

3. «*Нр*-инфекция не устраняет риск язвообразования в гастродуоденальной зоне при приеме НПВС».

4. «Пока недостаточно доказательств ассоциации *Нр* с другими (внежелудочными) заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и неврологические» [31, 81].

Выдающийся клиницист Е. М. Тареев с сожалением констатировал: «Инфекционная концепция является постоянно действующим магнитом, который отвлекает внимание врачей и крупных ученых от неинфекционного агента» [17].

**Заключение.** Представленные в статье достоверные научные данные дают достаточно оснований утверждать, что *открытие Нр не стало «революцией в гастроэнтерологии»*, как поспешили окрестить его некоторые авторы [11]. Изложенные в статье аргументы и факты позволяют заключить: *это чрезмерное преувеличение!*

А как быть с присуждением «первооткрывателям» *Нр* Нобелевской премии по медицине за 2005 год? Члены Нобелевского комитета, как и все люди, могут ошибаться!

Почему, например, был отмечен Нобелевской премией за 1988 г. J. W. Black, синтезировавший  $H_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов, которые уже вскоре были «вытеснены» более мощными антисекреторными средствами – ингибиторами протонной помпы, но не были в свое время удостоены Нобелевской премии такие выдающиеся ученые, как Ганс Селье, А. М. Уголев и Кристиан Барнард? Это, конечно, вопрос риторический...

**III. Проблема так называемых функциональных гастроинтестинальных расстройств, или синдромов** (Functional gastrointestinal disorders – syndromes).

Первое упоминание концепции о существовании функциональных гастроинтестинальных расстройств (синдромов) состоялось в 1998 г. на Всемирном конгрессе гастроэн-

терологов в Риме. Тогда же был учрежден специальный рабочий комитет по этой проблеме (Working Team Committee) во главе с D. A. Drossman (США). В 1994 г. были опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроинтестинальных расстройств, названные «Римские критерии-I» (РК-I); в 1999 г. появились «РК-II», а в 2006 г. – обновленные «РК-III» [69].

Основными клиническими формами гастроинтестинальных расстройств были названы: *синдром функциональной (гастродуоденальной) диспепсии (СФД) и синдром раздраженной (толстой) кишки (СРК)*.

С самого начала появления концепции о функциональных гастроинтестинальных расстройствах (синдромах) ведущие отечественные патологи Д. С. Саркисов и В. В. Серов выступили с категорическими возражениями против возможности существования функциональных расстройств без их морфологического субстрата (структурного эквивалента), отстаивая единство структуры и функции.

Д. С. Саркисов утверждал: *«Всегда можно обнаружить морфологические изменения, соответствующие тонким и динамичным изменениям функций»* [25]. Крупнейший отечественный клиницист В. Х. Василенко выразил ту же мысль в блестящем по форме и точном по смыслу афоризме: *«Функция без структуры немыслима, а структура без функции бессмысленна»* [26]. Однако в то время большинство гастроэнтерологов в мире оказались глухи к их возражениям. И только в самое последнее время были получены убедительные данные, подтверждающие их правоту.

В недавно опубликованной журнальной статье с участием ведущего отечественного гастроэнтеролога академика РАН В. Т. Ивашкина констатируется: *«Первоначально основной причиной возникновения симптомов СРК считалось нарушение моторики и чувствительности (сенситивности), возникающих в толстой кишке у генетически*

*предрасположенных лиц под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, на фоне психоэмоционального стресса или перенесенной кишечной инфекции.*

*В настоящее время все больше внимания уделяется изучению воспалительных изменений слизистой кишечника, развивающихся вследствие нарушения барьерной функции толстой кишки и цитокинового дисбаланса, а также качественного и количественного состава микрофлоры у них»* [20] – дисбактериоза.

И далее: *«Вероятнее всего, новые данные о патогенезе СРК (наличие воспалительного процесса в толстой кишке – ЯЦД) приведут к включению в схемы лечения препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, 5-АСК), а также средств, влияющих на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры (пробиотики)»* [20].

При СФД авторы-составители «РК-I–III» допускают возможность совмещения диагнозов СФД и хронического гастрита (ХГ) – *«ХГ с синдромом функциональной диспепсии»*, объединяя в одном диагнозе СФД и воспалительное заболевание желудка (ХГ) [39].

Таким образом, можно заключить, что концепция, *декларирующая возможность существования чисто функциональных гастроинтестинальных расстройств, потерпела полное фиаско.*

Кроме того, следует также сказать о *неправомерности использования синдромного диагноза в качестве окончательного диагноза (СРК, СФД и др.)*.

Синдромный диагноз – это промежуточный этап (стадия) диагностического процесса на пути к нозологическому диагнозу. Выдающийся патолог Д. С. Саркисов считал, что *«синдромный диагноз – это диагноз незнания»* [24], а другой известный патолог В. В. Серов обращал внимание на то, что *«синдром – понятие патогенетическое, а нозология – этиологическое. Синдромов*

около 1,5 тыс., а нозологических единиц, патогенез которых обеспечивается этими синдромами, более 20 тыс.» [26].

Противниками синдромного диагноза были и выдающиеся отечественные клиницисты. Так, В. Х. Василенко считал, что «синдромные диагнозы уведяют нас от сути заболевания» [6], а И. А. Кассирский утверждал: «Некоторые пытаются прятать свое неумение разобраться в подлинной нозологии за синдромной диагностикой» [11].

Мы считаем, что «нозологизация синдромов», воспринятая от зарубежных авторов, противоречит принципам отечественной медицины и является ошибочной [40].

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород 1998: 6–9.
2. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни. Экспертная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1: 36–41.
3. Блинков И. Л. Проблема *Helicobacter pylori* – миф или реальность. Клиническая медицина 1997; 12: 71–74.
4. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М., 2007.
5. Бухарин О. В. Требуется постоянное напряжение интеллектуальной мысли. Медицинский вестник 2007; 31: 4–5.
6. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. М., 1985.
7. Воробьев А. А. Предисловие. В кн.: Чернин В. В., Червинец В. М., Бондаренко В. М., Базлов С. Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. Тверь 2004: 4–6.
8. Го Ф. Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. II Международный симпозиум, М. 1999: 2–3.
9. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М., 1962.
10. Домарадский И. В., Исаков В. А., Тамасаускас А. А. Внежелудочные эффекты *Helicobacter pylori*: продолжение инфекционного «ренессанса». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии 2000; 2 (10): 16–22.
11. Ивашкин В. Т., Мезро Ф., Лапина Т. Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М., 1999.
12. Кассирский И. А. О врачевании. Проблемы раздумья. М., 1985.
13. Курилович С. А., Решетников О. В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск 2000.
14. Логинов А. Ф. «Маастрихт-3» – современная тактика диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Фарматека 2006; 12 (127): 46–48.
15. 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 и колопроктологии 2012; 4: 17–27.
16. Маев И. В., Самсонов А. А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Материалы консенсуса «Маастрихт-3». Гастроэнтерология 2006; 1: 3–8.
17. Мухин Н. А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней. Клиническая медицина 2000; 8: 7–11.
18. Образцов В. П. К общей симптоматологии энтеритов и колитов. Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии 1896; 1: 285–293.

19. Парфенов А. И. Диагностика и лечение энтеропатий. Русский медицинский журнал 2013; 13: 731–736.
20. Полуэктова Е. А., Кучумова С. Ю., Ивашкин В. Т. Применение комбинированного препарата альверина цитрата и семитикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2012; 4: 38–47.
21. Радбиль О. С. Замечания по поводу современной терминологии болезней органов пищеварения. Клиническая медицина 1984; 1: 146–147.
22. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2002; 3: 66–73.
23. Салтыков А. Б. Теория функциональных систем и клиническая медицина. Клиническая медицина 2008; 1: 4–9.
24. Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. Клиническая медицина 2000; 7: 4–8.
25. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология». Клиническая медицина 1998; 10: 4–6.
26. Серов В. В. Общая патология – теория клинической медицины. Клиническая медицина 1998; 10: 4–6.
27. Серов В. В. Общемедицинские подходы познания болезней. Саратов 1992.
28. Сидоренко С. В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori*. В кн.: Инфекции в амбулаторной практике. М. 2002; 125–140.
29. Ситтонен П., Септала К. Гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – рак желудка: обратима ли эта последовательность? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 1999; 2: 30–35.
30. Судаков К. В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний. Клиническая медицина 1997; 10: 4–11.
31. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус – 4» (2011): основные положения и комментарии к ним. Клиническая медицина 2012; 9: 28–34.
32. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция и рак желудка. Клиническая медицина 2004; 4: 9–15.
33. Циммерман Я. С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению. Клиническая медицина 2004; 2: 9–15.
34. Циммерман Я. С. Болезни кишечника: проблемы терминологии и классификации. Клиническая медицина 2014; 10: 77–80.
35. Циммерман Я. С. Дискуссия по поводу статьи И. В. Маева и соавт. «Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*» (Клиническая медицина 2013; 8). Клиническая медицина 2014; 5: 74–79.
36. Циммерман Я. С. Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование). Клиническая медицина 1994; 65–67.
37. Циммерман Я. С. О термине «гастроэнтерология». Клиническая медицина 1985; 10: 140–141.
38. Циммерман Я. С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2011; 2: 77–88.
39. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? Клиническая медицина 2014; 7: 19–29.
40. Циммерман Я. С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит? Клиническая медицина 2013; 3: 8–15.
41. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 1996; 4: 6–10.
42. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь 2000.

43. Циммерман Я. С. Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 1998; 5 (5): 64–65.
44. Циммерман Я. С. Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний (по материалам Маастрихтских консенсусов-1–3: 1996–2005). Клиническая медицина 2007; 8: 9–14.
45. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. Клиническая медицина 2006; 3: 9–19.
46. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. Клиническая медицина 2012; 8: 11–18.
47. 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: 41–46.
48. Циммерман Я. С., Захарова Ю. А., Ведерников В. Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. Клиническая медицина 2013; 4: 42–48.
49. Циммерман Я. С., Зиннатуллин М. Р. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина 1999; 2: 52–56.
50. Шептулин А. А. Обсуждение докладов рабочего совещания европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Люблина, 2012). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2013; 3: 85–88.
51. Щербаков П. Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 1999; 2: 8–11.
52. Achtman M. In: *Helicobacter pylori*: Molecular and cellular biology. Ads. Achtman M., Suerbaum S. Horizon Scientific Press, Wymondham, U. K. 2001; 311, 321.
53. Atherton J. C. CagA, the cag pathogenicity island and *Helicobacter pylori* virulence. Gut 1999; 44 (3): 307–308.
54. Axon A. T. R. Treatment of *Helicobacter pylori*: Future therapeutic and prophylactic perspectives. Gut 1998; 43 (suppl. 1): 570–573.
55. Barthes F., Traulle C., Baillet J. Lymphomes gastriques et *Helicobacter pylori*. MALT, tissue a risqué Competences médicales 1997; 29: 22–23.
56. Blaser M. J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. J. Clin. Invest. 1997; 100 (4): 759–762.
57. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease. Brit. Med. J. 1998; 316: 1507–1510.
58. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Gut 1998; 43: 721–727.
59. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 10: 15–18.
60. Blaser M. J. Hypothesis: The changing relationship of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J. Infect. Dis. 1999; 179 (6): 1523–1530.
61. Blaser M. J. Role of vacA and cagA locus of *Helicobacter pylori* in human disease. Aliment Pharmacol. Ther. 1996; 10: 73–77.
62. Blaser M. J., Atherton J. C. *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. J. Clin. Invest. 2004; 113: 321–333.
63. Bower H. Sequencing of *Helicobacter pylori* will radically alter research. Brit. Med. J. 1997; 7105: 383–386.
64. 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: 1409–1416.

65. Correa P. A human model of gastric cancerogenesis. *Cancer Res.* 1988; 48: 3554–3560.
66. Correa P. Human gastric cancerogenesis: A multistep and multifactorial process. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735–6740.
67. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 851–856.
68. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 851–856.
69. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome – III process. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1377–1390.
70. Gisbert J. P., Gisbert J. L., Marcos S. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1469–1474.
71. Goodwin C. S. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «Leaking roof» concept. *Lancet* 1988; 2: 1467–1469.
72. Goodwin C. S., Armstrong J. A., Chilvers T. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989; 89: 397–405.
73. Goodwin C. S., Armstrong J. A., Marshall B. J. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 353–365.
74. Graham D. Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96 (1): 615–625.
75. Hansen S., Melby K. K., Aase S. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol* 1999; 34: 353–360.
76. 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: 978–986.
77. Khin M. M., Hua J. S., Ng H. C. Agglutination of *Helicobacter pylori* coccoids by lectins. *World J. Gastroenterol.* 2000; 6 (2): 202–209.
78. 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): 1409–1415.
79. Malfertheiner P., Megaud F., O'Morain C. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht-2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 167–180.
80. Malfertheiner P., Megaud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection business briefing. *European Gastroenterology Review* 2005: 59–60; 998–999.
81. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. European Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht – 4: Florence Consensus Report. *Gut* 2010; 61 (5): 646–664.
82. Marshall B. J., Armstrong J. A., Francis J. J. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 1987; 37 (1): 16–30.
83. Maucci G., di Battista R., Abbiati C. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: A multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42–47.
84. Menegatti M., Holton J., Figura N. Antibodies of *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.
85. Morris A., Nickolson J. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82 (3): 192–199.
86. Niemala S., Karttunen T., Kerola T. *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Evolution of histologic changes over 10 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 542–549.
87. Peitz U., Sulliga M., Wolle K. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide – nitromidazole triple therapy to cure – line therapies in randomized study. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 315–322.
88. Resebury T. *Microorganisms indigenous to man.* New York: McGraw Hill 1962.

89. Sipponen P. Chronic gastritis and ulcer risk. Scand. J. Gastroenterol. 1990; 22 (2): 105–107.
90. Sipponen P. Peptic ulcer disease. In: Whitehead R. (Ed.): Gastrointestinal and oesophageal pathology. London: Churchill Livingstone 1995; 512–523.
91. Thoreson A. C., Nosseini N., Svannerbelm A. M., Bolin I. Different *Helicobacter pylori* strains colonize the antral and duodenal ulcer patients. Helicobacter 2000; 5: 69–78.
92. Tytgat G. N. J. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol. Ther. 1995; 9 (suppl. 1): 39–42.
93. Webb P. M., Law M., Varghese C. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case-control studies nested with in prospective cohorts. Gut 2001; 49: 347–353.
94. Weston A. P., Bard A. S., Topolovski M. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in the patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. Cancer Res. 1998; 58: 388–390.
95. Wotherspoon A. Gastric lymphoma of mucosa – associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. Ann. Rev. Med. 1998; 49: 289–299.
96. Yamaoka Y., Kodama T., Guitierrez O. Relationship between *Helicobacter pylori*: IceA, CagA and VacA – status and clinical outcome: Studies in four different countries. J. Clin. Microbiol. 1999; 37 (7): 2274–2279.

Материал поступил в редакцию 19.11.2014