

УДК: 616.33–615.846.19

Обзор

КРИТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОГЕННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ (ОБЗОР)

О. Л. Белова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **С. И. Богословская** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **И. М. Белова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук.

CRITICAL PROBLEM OF CLINICAL PATHOGENICITY OF *HELICOBACTER PYLORI* IN GASTROENTEROLOGY (REVIEW)

O. L. Belova — Sapatov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, docent of Department of Clinical Pharmacology, Candidat of Medical Science; **S. I. Bogoslovskaya** — Sapatov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **I. M. Belova** — Sapatov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, docent of Department of Clinical Pharmacology, Candidat of Medical Science.

Дата поступления — 05.02.2014 г.

Дата принятия в печать — 3.03.2014 г.

Белова О. Л., Богословская С. И., Белова И. М. Критическая проблема клинической патогенности *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 96–102.

Статья посвящена сдержанному отношению к этиологической роли *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Аргументированно обсуждается несостоятельность инфекционной гипотезы патогенеза язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Ключевые слова: язвенная болезнь, гастрит, патогенез, *Helicobacter pylori*.

Belova OL, Bogoslovskaya SI, Belova IM. Critical problem of clinical pathogenicity of *Helicobacter pylori* in gastroenterology (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 96–102.

In discussional article argue unfounded of infectious hypothesis of the pathogenesis of ulceral disease of gastric and duodenum.

Key words: *Helicobacter pylori*, ulceral disease of gastric and duodenum.

В 1947–1954 гг. клиницист и терапевт Г. Е. Конечный выдвинул и обосновал воспалительную теорию язвообразования в желудке. Он считал возникновение язвенных дефектов слизистой оболочки желудка следствием и результатом хронического воспаления с микроочаговыми некрозами эпителия, а хронизацию язв объяснял текущим воспалением и нарушением трофики участков слизистой с язвами.

В 1974 г. профессор И. А. Морозов обнаружил спиралевидные бактерии во внутриклеточных канальцах клеток желудка у больных язвой. Однако способ культивирования этих бактерий не был известен микробиологам, и обнаруженные бактерии были забыты еще на десять лет [1].

В 1984 г. I. R. Warren и В. I. Marshall выделили микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека и культивировали его на искусственных питательных средах. Они высказали предположение, что

большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются этим микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2]. Так началась разработка инфекционной теории гастрита и язвенной болезни. Упомянутые авторы не были столь безапелляционны в вопросе патогенности этого микроорганизма, как современные гастроэнтерологи [2].

Инфекционная теория ulcerогенеза гастродуоденальной зоны у людей приобрела почти всеобщее признание среди генетиков бактерий и клинических гастроэнтерологов, но вызывает много сомнений и вопросов у теоретиков медицины, биологов и микробиологов. Этиологическая роль *Helicobacter pylori* в развитии и течении язвенной болезни была признана под стыдливым и неопределенным термином «ассоциации» этого микроорганизма с воспалением, ulцеро- и даже с канцерогенезом слизистой оболочки желудка. Тем не менее остаются неопределенными причины, этиология и начальные этапы гастритического воспаления. Инфекционный агент с легкой руки Нобелевского комитета оказался как нельзя кстати и вовремя. В мощном потоке исследований всего, что

Ответственный автор — Белова Ольга Львовна
Тел.: 89658875965
E-mail: belovi-ol-00@mail.ru

связано с *H. pylori*, результаты а priori связывались с «ассоциированным» участием *H. pylori* в хронизации гастритов и развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [3–7].

Все морфологические, цитологические, генетические и физиологические аргументы и факты, на которых основывается инфекционная теория этиопатогенеза гастритов и язвенной болезни, получены на экспериментальных *in vitro* и клинических материалах с некорректной посылкой «Post hoc ergo propter hoc». До сих пор отсутствуют убедительные результаты исследований, которые позволили бы предать последовательность событий моноспецифического *H. pylori*-инфекционного процесса. Безусловно, течение местного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка обеспечивается неспецифическими и специфическими реакциями макроорганизма. Эти местные реакции выражаются в ее инфильтрации полиморфно-ядерными гранулоцитами, моноцитами, недифференцированными и коммитированными Т- и В-лимфоцитами [8, 9] и расцениваются как иммунное и аутоиммунное воспаление слизистой оболочки желудка. Местный иммунный воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка сопровождается общей иммунной реакцией организма, которая выражается в активации Т-клеточного звена иммунитета и продукции антител всех классов иммуноглобулинов ко всем известным антигенам *H. pylori* [10, 11]. Иммунологические реакции на колонизацию *H. pylori* слизистой оболочки желудка развиваются одновременно с активацией факторов неспецифической резистентности организма: отмечаются фазовые изменения фагоцитоза, системы комплемента и белков острой фазы воспаления [12, 13]. Однако при низкой иммуногенности даже иммунодоминантных антигенов *H. pylori* (ЛПС, *cagA*, *vagA*, белки теплового шока, адгезины, гемолизины) иммунитет к *H. pylori* как местный в слизистой оболочке, так и общий не достигает уровня и свойства какой-либо протективности. Низкая иммуногенность антигенов *H. pylori* в какой-то мере объясняется частичной гомологией О-цепей липополисахарида микроорганизма с лейкоцитарными антигенами Льюиса (Х и Y), и подобная антигенная мимикрия обуславливает иммуносупрессию и аутоиммунное деструктивное воспаление колонизированного эпителия слизистой оболочки желудка [12, 14, 15]. Глобальная заболеваемость гастритом как и глобальная колонизация слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта *H. pylori* (и не только) практически никак не коррелирует с глобальной реальной

заболеваемостью язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (рисунок).

Частная микробиология *H. pylori* хорошо изучена и описана. Известно, что этот микроорганизм оказывается вездесущим в симбиозе с млекопитающими и человеком. *H. pylori* присутствует на слизистых всего пищеварительного тракта: в слюне, зубном камне, зубодесневой борозде, в соскобе эпителия щек, на слизистой пищевода, желудка, в тонком, толстом кишечнике и в фекалиях [16, 17]. Обнаруживается *H. pylori* и на слизистой влагалища женщин [18]. При этом считают, что полость рта и влагалище являются резервуарными станциями *H. pylori* в организме человека. Этот микроорганизм может пребывать в питьевой и промышленной воде городских и сельских населенных пунктов, что свидетельствует о его сапрофитизме. Колонизация *H. pylori* в ротовой полости и в желудке людей возрастает с возрастом. Дети инфицируются от членов семей начиная с 6 месяцев, и с возрастом число *H. pylori*-носителей, как и степень обсеменения слизистых оболочек, увеличивается. Взрослое население Российской Федерации инфицировано в среднем в 30–90% случаев, а дети до 7 лет — в 20% и старше 10 лет — в 30–40% случаев [19, 20].

На рисунке схематически представлена глобальная превалентность нозологии гастродуоденальной зоны у людей, колонизированных *H. pylori*. Очевидно, что у 60–70% колонизированного населения язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны регистрируются только у 1–1,5% таких людей, тогда как у 30–20% при отсутствии хеликобактерной колонизации язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки возникает почти с такой же вероятностью (1–2%), а язва желудка регистрируется в 0,3–0,5% случаев [19–22]. Очевидно, что у 58–69% колонизированных *H. pylori* людей патогенность микроорганизма не проявляется, в то время как у не колонизированных *H. pylori* язвенная болезнь развивается с той же превалентностью в 1–1,5%. Отсюда следует, что патогенетические механизмы язвенной болезни не зависят и не определяются этим микроорганизмом.

Человек оказывается не единственным хозяином *H. pylori*, поскольку многие животные также инфицированы им не в меньшей степени. *H. pylori* присутствует в слизистых оболочках пищеварительной и половой систем собак и кошек, свиней. Кроме *H. pylori* в слизистой оболочке желудка человека обнаружены другие виды хеликобактеров — *H. heilmannii*, у собак — *H. pylori*, *H. canis*, *H. heilmannii*, *H. felis*, *H. bitis*,

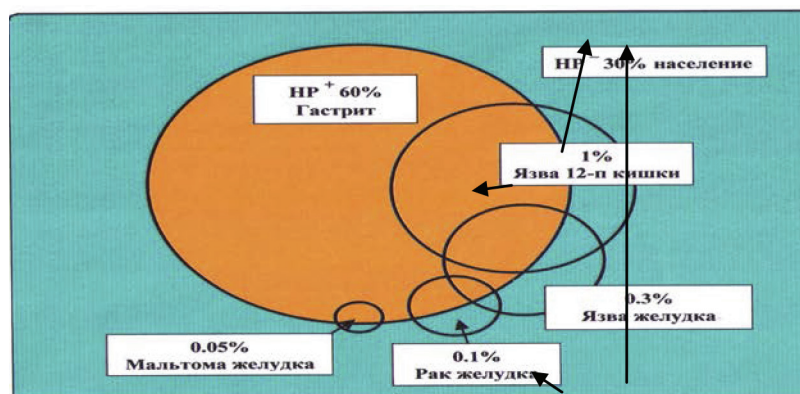


Рис. 2. Диаграмма нозологической патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Глобальная заболеваемость людей гастродуоденальной патологией в связи с хеликобактерной колонизацией слизистой оболочки желудка и без нее

H. bizzozironii, у кошек — *H. felis*, *H. heilmanii*, *H. pylori*, *H. canis*. Различные виды хеликобактерий выявлены из желудков хорьков, кур, гепардов, приматов и дельфинов, а также в сычугах коров, овец и в кишечнике (фекалиях) грызунов и птиц [23–27]. Но научного «внимания» удостоился только *H. pylori*.

Такой широкий ареал распространения *H. pylori*, а также множественность различных естественных видов хозяев, у которых он существует в разных микробиоценозах их организмов, признается в микробиологии, эпидемиологии и эпизоотологии как аргумент симбионтного сапрофитизма и признак отсутствия патогенных свойств у такого типа микроорганизмов. Патогенность бактерий для теплокровных микроорганизмов обуславливается узкой специализацией их метаболизма, что всегда без исключений выражается формированием и генетическим закреплением того или иного типа паразитарной системы на ограниченном круге хозяев.

При широкой полигостальности *H. pylori* адаптивный экологический потенциал этого микроорганизма исключает возможность его патогенности или, в крайнем случае, его пассажная вирулентность может определяться необычными для него условиями среды пребывания. Исходя из экологии, микробиологии и эпидемиологии *H. pylori*, необходимо признать, что он быстро инфицирует любые организмы, попадая в благоприятные условия микроробитания в слизистых оболочках, удовлетворяясь требованиями по температуре (32–39°C), анаэробности и минимально достаточным субстратам питания. Изучение генома *H. pylori* ведется в основном с целью улучшить понимание патогенеза гастритов и язвенной болезни, способности этого микроорганизма вызывать заболевание. На данный момент в базе данных генома *Helicobacter pylori* 62 гена отнесены к категории «генов патогенных» (то есть их наличие у бактерии коррелирует с ее патогенностью *in vitro*). Изученные штаммы имеют общий «остров патогенности» величиной около 40 Кб. Так называемый *Sag*-участок содержит более 40 генов, регулирующих продукцию факторов патогенности и иммунодоминантных антигенов. Результаты генетических исследований свидетельствуют о широком арсенале факторов адаптации *H. pylori* к условиям существования в различных эпитопах организма животных, человека и во внешней среде. Судя по патогенетической модальности обнаруженных факторов патогенности, возможности и потенции этих факторов реализуются исключительно в механизмах адгезии, колонизации и в генезе воспаления слизистой оболочки желудка. *VacA*-цитотоксин, которому приписывается главенствующая роль в развитии атрофии, апоптоза и некроза гастроцитов, на самом деле является не более чем мощным и облигативным фактором колонизационной адгезии [28–33].

Известно, что у *H. pylori* экспрессия генов патогенности, синтез их продуктов и других факторов адаптации оказываются нестабильными и непостоянными прежде всего из-за мобильной нестабильности генома микроорганизма внутри вида и трансмиссии генов между штаммами (изолятами) и в значительной степени зависят от окружающей микросреды биотопа существования [19, 34, 35]. Установлено, что гены *vacA* и его аллели вообще отсутствуют у половины клинических штаммов *H. pylori* или репрессированы [19, 30, 34, 36]. У *vacA*-позитивных изолятов экспрессия гена непостоянна и не всегда связана с локусом генов *sagA*, который считается маркером «острова патогенности» этого микроорганизма. Бо-

лее того, и локус *sagA*-генов подвержен делециям и внутренним перемещениям, в результате чего *sagA* исчезает из «острова патогенности» у 10–50% штаммов, но его адгезивно-колонизационные функции дублируются и восполняются другими *sag*-генами [19, 34, 37, 38]. Имеющиеся предпосылки и некоторые факты об истинной патогенности штаммов, содержащих *sag*- и *vac*-гены, нуждаются в дополнительных и доказательных исследованиях. У клинических штаммо-вариантов *H. pylori* с *vacA*- и *sagA*-генами, а также у лишенных этих генов не выявлено различий в течении язвенной болезни у взрослых и детских пациентов или в успешности эрадикационной терапии [19, 30, 39].

При всем многочисленном и разнообразном наборе известных «факторов патогенности» у *H. pylori* до сих пор остается неясным, почему только у 1–2% людей проявляется гастротропная вирулентность из всех случаев симбиоза микроорганизма с организмом человека (см. рисунок). Одно это явление объективно свидетельствует о факультативности, необлигатном характере гастротропной вирулентности *H. pylori*, а также и о том, что не сам микроорганизм определяет эту патогенность собственными факторами адаптации и агрессии, а со стороны макроорганизма создаются условия для проявления «патогенности» *H. pylori*, и только в отношении гастроцитов и макрофагов организма хозяина [40–46].

Возможная патогенность *H. pylori* считается почти общепризнанной в отношении хронического гастрита, хотя и здесь имеются оппоненты, которые считают *H. pylori*-ассоциированный гастрит вторичным или никак не ассоциированным и, тем более, не обусловленным этим микроорганизмом [7, 22, 42, 44, 45]. Хорошо известно, что язвенная болезнь в 99% случаев развивается и течет на фоне хронического гиперацидного гастрита или гастродуоденита. Признание патогенетического значения *H. pylori* в генезе хронического гастрита естественно и логично подвигло гастроэнтерологов признать аналогичную роль *H. pylori* и в ульцерогенезе. Однако взаимосвязь язвенной болезни с хроническим гастритом и *H. pylori* сложна и до сих пор неопределенна. Минимальная превалентность язвенной болезни среди людей при почти тотальной колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка представляется парадоксальной в развитии желудочных пептических язв, так как диффузное хроническое воспаление слизистой оболочки желудка приводит к ее ульцерогенезу в 2–3 раза реже, чем в двенадцатиперстной кишке, где дуоденит также имеет диффузный характер, но *H. pylori* отсутствует либо колонизирует лишь микроскопические островки метаплазии желудочного эпителия. Из приведенных данных можно заключить лишь об уникальной тропности *H. pylori* к поверхностным эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка (гастроцитам). Установлено, что эта тропность реализуется лиганд-рецепторным взаимодействием адгезинов и аттрактантов *H. pylori* с протеогликанами кликокаликса желудочного эпителия [45, 46].

Патогенетическое значение *H. pylori* в генезе хронического гастрита и язвенной болезни может проявляться в гиперсекреции соляной кислоты как ведущего фактора в классической воспалительной концепции патогенеза язвенной болезни. Механизм гиперацидного эффекта *H. pylori* связан с прямой стимуляцией белками *sag*-группы, липополисахаридом и другими антигенами эндокринных желудочных G-клеток и угнетением функции D-клеток [19, 22, 45].

Результатом такого влияния оказывается развитие гипергастринемии и гиперацидности, что может способствовать хронизации гастрита, эрозий и уже существующих дефектов слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, но не первоначальному ульцерогенезу. Известно, что гиперацидность, какой бы степени она ни была, не является единственно достаточным фактором язвообразования [19, 47–50]. Известна также высокая гиперацидность у народов севера России при минимальной превалентности язвенной болезни и при максимальной колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка [51, 52], а также при неязвенной диспепсии и гастроэзофагальной рефлюксной болезни [19, 21, 50].

Аналогичная ситуация отмечается и с явлением метаплазии желудочного эпителия в слизистой двенадцатиперстной кишки. Такая «нисходящая» метаплазия является следствием пассажа гиперацидного желудочного сока по луковице двенадцатиперстной кишки, и именно такой метаплазированный желудочный эпителий колонизируется *H. pylori*. Желудочная метаплазия в слизистой двенадцатиперстной кишки была давно известна, а когда на эпителии таких очажков обнаружили *H. pylori*, то с ним и связали изъязвления дуоденальной слизистой [19, 53, 60]. Однако последующее изучение этого вопроса привело к отрицанию такой концепции. Оказалось, что изъязвление слизистой двенадцатиперстной кишки происходит в равной степени в интактной слизистой и в очагах желудочной метаплазии [19, 53, 54] при постоянном выраженном дуодените (гастродуодените). Метапластический фактор ульцерогенеза двенадцатиперстной кишки отрицается данными о наличии желудочной метаплазии у 16–22% здоровых людей с нормальной кислотностью желудочного сока [19, 21, 53].

Установлено, что *H. pylori* увеличивает пролиферацию эпителиоцитов не только в периульцерозной зоне, но и в очагах неизъязвленной слизистой оболочки желудка [4, 53, 55, 56]. Наиболее постоянной пролиферирующей активностью в слизистой оболочке желудка обладают *cagA*- и *vacA*-положительные штаммы *H. pylori* [4, 36, 57, 58]. Активация и ускорение пролиферации в колонизированной *H. pylori* слизистой оболочке желудка обусловлены как физиологическими механизмами репарации поврежденной слизистой, так и стимулирующим влиянием антигенов *H. pylori* на репаративные процессы в герминативном эпителии, а также действием ростовых факторов (аутокринных гормонов), секретируемых гранулоцитарными, моноцитарными и лимфоидными клетками воспалительных инфильтратов в слизистой желудка. С пролиферацией эпителиоцитов у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью связывали и развитие полипов и рака желудка при многолетней длительности этих заболеваний [19, 48, 53, 55, 56]. Однако известно, что пролиферация эпителия в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки усиливается при гиперацидности как компенсаторно-защитная реакция слизистой и как следствие гипергастринемии [53, 59]. В отношении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки индуцированная *H. pylori* пролиферация эпителия может рассматриваться как фактор риска атрофического гастрита и хронизации язвенных поражений слизистой [19, 53, 60], так как пролиферируемый эпителий оказывается малодифференцированным и малоустойчивым к агрессивным патогенетическим факторам ульцерогенеза.

Более доказанным можно считать влияние *H. pylori* (его факторов вирулентности) на апоптоз эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, причем апоптотической активностью обладают штаммы любой генетической гетерогенности. Индукторами апоптоза эпителиоцитов, а также моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов являются продукты генов *cag*-локуса, образующийся *in situ* аммонийный ион и, конечно, провоспалительные цитокины, секретируемые как самим эпителием, так и иммунокомпетентными клеточными воспалительного инфильтрата [60–65]. В этих работах установлено апоптотическое действие *cag*-белков, липополисахаридов и макрофагальных интерлейкинов 1 и 8, фактора некроза опухоли и макрофагальных факторов роста. Таким образом, апоптоз эпителиоцитов слизистой желудка в значительной степени определяется инфильтрирующими клетками иммунной системы организма, медиаторами воспаления (цитокинами с их мощным апоптотическим потенциалом) при участии и апоптогенных антигенов *H. pylori*. Основным условием апоптоза гастритов признается длительный гиперацидный гастрит [7, 8, 19, 21, 22, 38, 42, 47, 50, 53, 60].

Подводя итог результатам научных исследований в этиологии и патогенезе язвенной болезни, приходится констатировать, что *H. pylori* не может быть признан причинным и определяющим фактором ульцерогенеза ни в желудке, ни в двенадцатиперстной кишке. Если в развитии хронического гастрита *H. pylori* отводится роль только осложняющего или провоцирующего фактора хронизации, то в отношении язвенной болезни роль *H. pylori* представляется еще более незначительной и не конкретизированной.

Можно согласиться с аргументами гастритической теории развития язвенной болезни в плане возможного участия *H. pylori* в генезе хронического воспалительного процесса. Но тогда остается неясным, почему у большинства людей с *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и с тем же типом гастрита язвенная болезнь, однако, не возникает. Более непонятным остается генез язвенной болезни у людей без колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* (а это 20–40% из общего числа больных язвенной болезнью).

Неоправданным итогом эрадикационной терапии следует признать увеличение числа подобных больных еще на 20% после такого лечения, а также увеличение среди них случаев реколонизации *H. pylori* и рецидивов язвенной болезни [3, 42, 44, 66–68]. Следует отметить, что мощная антихеликобактерная стандартная эрадикационная терапия язвенной болезни в виде три- и квадротерапии является беспрецедентно уникальным примером в «борьбе» с инфекционными агентами. Ни при какой другой инфекционной болезни с облигатно патогенными или условно-патогенными возбудителями не назначают 2–3 антибиотика в максимальных суточных дозах в течение 7–10 дней. К тому же назначение мощнейших антисекреторных препаратов оказывается обязательным условием, залогом и гарантией эффективности полиантибиотической терапии. Данная методология воздействия на инфекционный агент игнорирует организм больного с его индивидуальными особенностями и служит доказательством того, что такая терапия направлена на уничтожение биотопа *H. pylori* как биоценотического члена слизистой оболочки желудка и ее биоценоза. Устойчивость и резистентность *H. pylori* к такой «комплексной» терапии в

виде рецидива колонизации также свидетельствует в пользу симбионтного статуса *H. pylori* в микробиоценозе слизистой оболочки желудка в целом. Более того, общепризнанная неудовлетворенность эффективностью эрадикационных схем в борьбе с *H. pylori* привела (видимо, от отчаяния) ярых сторонников инфекционной теории патогенеза язвенной болезни (Маастрихт-4) к рекомендациям по применению превентивной эрадикационной терапии у абсолютно здоровых родственников и сожителей больного язвенной болезнью. Это явно не медицинский прецедент в мировой медицине.

Очевидно, что изучение роли и значения *H. pylori* в гастродуоденальной патологии остается актуальной проблемой и должно быть продолжено как в аспекте патогенеза хронического гастрита, язвенной болезни, так и, прежде всего, для оценки самого факта и значения симбиоза и персистенции этого микроорганизма в желудочно-кишечном тракте человека и животных [7, 19, 22, 42, 44, 67, 68].

Имеющиеся факты по «патогенности» *H. pylori* не находят соответствующего клинического выражения или проявления по отношению к слизистой оболочке желудка как основной экологической нише организма. Имея хромосомный «остров патогенности» и «гены патогенности», микроорганизм в лучшем случае обеспечивает себе колонизацию слизистой оболочки желудка, а в худшем — индуцирует ее воспаление. Однако альтернирующая функция воспалительного процесса целиком принадлежит макроорганизму и реализуется через иммунные и генетические механизмы неспецифической резистентности и иммунитета [8, 12, 19, 22, 33, 42, 68]. Тем не менее бесспорным остается тот факт, что факторы «патогенности» *H. pylori* способны вызывать хронический гастрит, который по гастритической теории является одним из условий возникновения язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Непостоянство и разная степень экспрессии генов и факторов «патогенности» *H. pylori* увеличивает неопределенность проблемы реальной клинической патогенности этого микроорганизма по отношению к слизистой оболочке желудка, и особенно в вопросах патогенеза язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки и рака желудка.

References (Литература)

- Morozov IA. Helicobacter pylori was discovered in Russia in 1974. In: Marshall B. Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters. Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 1984; 105–118.
- Marshall BJ. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1 (8336): 1273–1275.
- Tytgat GNJ. Helicobacter pylori: Past, present and future. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: Suppl G30-G33.
- Ricci Y, Ciacci C, Zarrili R, et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cell migration and proliferation in vitro: role of VacA and CagA. Infect Immun 1996; 64 (5): 2829–2833.
- Blazer MJ. Helicobacter pylori in human stomach. J Clin Invest 1997; 100 (3): 759–762.
- Blazer MJ. Helicobacter pylori and gastric diseases. Brit Med J 1998; 316 (6): 1507–1510.
- Blazer MJ. Hypothesis: changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease. J Infect Dis 1999; 79 (6): 1523–1530.
- Lomov VM, Bardachzhyan EA. Ultrastructural foundations of the chronic gastritis. Rostov-in-Don, 1999; 240 p. Russian (Ломов В.М., Бардахчян Э.А. Ультраструктурные основы хронического гастрита. Ростов-на-Дону, 1999; 240 с.)
- Berstad AE, Hogasen K, Bukholm G. et al. Complement activation directly by Helicobacter pylori. Gastroenterology 2001; 120 (5): 1108–1116. Clin. med 2009; 5: 9–14.
- Smagina NV. Peculiarities of the immunity at the men with ulceral disease of stomach and duodenum. JMEI 2000; 2: 57–60. Russian (Смагина Н.В. Особенности иммунитета у мужчин с язвенной болезнью и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori. ЖМЭИ 2000; 2: (57–60).
- Nessa J, Chart H, Owen RJ, et al. Human serum antibody response to Helicobacter pylori whole cell antigen in an institutionalized Bangladeshi population. J Appl Microbiol 2001; 90 (1): 68–72.
- Andrievskaia TG, Kozlitin AV, Grigorieva EN. Combination of resistant nonspecific of the organism at the sick of gastritis chronic and ulceral disease. Rus J gastroenterol hepatol coloproctol 2001; 11 (5): Suppl 15: 14. Russian (Андреевская Т.Г., Козлитин А.В., Григорьева Е.Н. Сочетание неспецифической резистентности организма у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол. 2001; 11 (5): Прил. 15: 14.
- Montemurro P, Barbuti G, Dundon WG, et al. Helicobacter [pylori neutrophil-activating protein stimulates tissue factor and plasminogen activator inhibitor-2 production by human blood mononuclear cells. J Infect Dis 2001; 183 (7): 1055–1062.
- Appelmelk BJ, Martino MC, Veenhot E, et al. Phase variation in H tupe 1 and Lewis a epitopes of Helicobacter pylori lipopolysaccharide. Infect Immun 2000; 68 (2): 7214.
- Rudnicka W, Czkwianianc, Planeta Malecka I, et al. A potential double role of anti-Lewis X antibodies in Helicobacter pylori-associated gastroduodenal diseases. FEMS Immunol A. Med Microbiol 2001; 30 (2): 121–125.
- Navmar F, Roosendaal R, Kuiper EJ, et al. Present of Helicobacter pylori in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 1995; 14 (3): 234–237.
- Oshowo A, Gillam D, Botha A, et al. Helicobacter pylori: thr mouth, stomach, and gut axis. Ann Periodontol 1998; 3 (1): 276–280.
- Esliek GD. Helicobacter pylori infection transmitted sexually via oral-genital contact: a hypothetical model. Sex Transm Inf 2000; 76 (6): 489–492.
- Zhebrun AB. Infection of Helicobacter pylori. SPb., 2006; 380 p. Russian (Жебрун А.Б. Инфекция Helicobacter pylori. СПб., 2006; 380 с.)
- Svarval AV, Ferman RS, Zhebrun AB. Analysis of prevalence of infection of Helicobacter pylori among of children in modern period. JMEI 2012; 1: 83–88. Russian (Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Анализ превалентности инфекции Helicobacter pylori среди детей в современный период. ЖМЭИ 2012; 1: 83–88).
- Zymerman YaS. Gastroduodenal diseases and Helicobacter pylori-infections: common review of problem. Clin med 2009; 5: 9–14. Russian (Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и Helicobacter pylori-инфекция: общее обозрение проблемы. Clin. Med. 2009; 5: 9–14.
- Zymerman YaS. Eubiosis and disbiosis of gastrointestinal highway: myths and reality. Clin med 3013; 1: 4–11. Russian (Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. Clin. med. 2013; 1: 4–11.
- Sadovnikova NU. Infection of bacteriae of genus Helicobacter at dogs: diagnostical, microbiological and pathological aspects: PhD abstract. M., 2001; 20 p. Russian (Садовникова Н.Ю. Инфекция бактериями рода Helicobacter у собак: диагностические, микробиологические и патогенетические аспекты: автореф. дис. канд. вет. наук. М., 2001; 20 с.)
- Vaira D, Valik N. Blood, urine, stool, breath, money, and Helicobacter pylori. Gut 2001; 48 (3): 287–289.
- Hermanns W, Smith K, Breuer W, et al. Helicobacter-like organisms: histopathological examination of gastric biopsies from dogs and cats. J Comparative Pathol 1995; 112 (2): 307–318.
- Simpson KW, Burrows CF. Гастриты, язвы и бактерии Helicobacter pylori spp. у людей, собак и кошек. Walham Focus 1997; 7 (3): 2–6.
- Korobov AV. Significans of Helicobacter pylori in pathogenesis of the ulceral disease of stomach of hog. Veterinary 1999; 6: 41–42. Russian (Коробов АВ Значение Helicobacter

- pylori в патогенезе язвенной болезни желудка свиней. Ветеринария 1999; 6: 41–42.
28. Salama NR, Otto G, Tompkins L, Falkow S. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* plays a role during colonization in a mouse model infection. *Infect Immun* 2001; 69 (2): 69730–69736.
 29. Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2 (2): 131–138.
 30. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori vacA*, a paradigm for toxin multifunctionality. *Gastroenterology* 2009; 136 (6): 1863–1873.
 31. Ginisset Ch, Galeotti CL, Lupetti P, et al. A *Helicobacter pylori* vacuolating toxin mutant that fails to oligomerize has a dominant negative phenotype. *Infect Immun* 2006; 74 (3): 1786–1794.
 32. Relman A (2010) The human indigenous microbiota. Henry Stewart Talks. <http://hstalks.com/main/view-talks.php?t=1482&r=609&j=756&c=252>.
 33. Finlay BB (2011) Introduction to microbiota: agents for health and diseases. Henry Stewart Talks. <http://hstalks.com/main/view-talks.php?t=2092&r=609&j=252>.
 34. Brands-Heerma S, van Vliet AHM, Kuipers EJ, et al. Genomic changes in *Helicobacter pylori* during chronic infection. *Gut* 2000; 47 (1): 18.
 35. Israel DA, Sakama N, Arnold CN, et al. *Helicobacter pylori* strain-specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 107 (5): 611–620.
 36. Covacci A (2007) From CagA to CagA: the metamorphoses of the *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A into the cancer-associated gene A. Henry Stewart Talks. <http://hstalks.com/main/view-talks.php?t=1715&r=441&j=760&c=252>.
 37. Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J Gastroenterol* 2011; 11: 1383–1399.
 38. Axon A (2011) Gastric cancer, gastritis and the role *Helicobacter pylori*. Henry Stewart Talks. <http://hstalks.com/main/view-talks.php?t=1905&r=532&j=756&c=252>.
 39. Belova OL. Significance of *Helicobacter pylori* and its cagA-genotype in pathogenesis gastroduodenal disease and pharmacotherapy of ulceral disease: PhD diss. Saratov, 2003; 139 p. Russian (Белова О.Л. Роль *Helicobacter pylori* и его cagA-генотипа в патогенезе gastroduodenальных заболеваний и фармакотерапия язвенной болезни: дис. канд. мед. наук. Саратов, 2003; 139 с.)
 40. Volkov VS, Kolesnikova IU, Belayeva GS, et al. What promote convert *Helicobacter pylori* out of symbionte in ethiopathogenetic factor ulceral disease of duodenum? *Experim clin gastroenterology* 2010; 32: 48–52. Russian (Волков В. С, Колесникова И. Ю., Беляева Г. С. и др. Что способствует превращению *Helicobacter pylori* из симбионта в этиопатогенетический фактор язвенной болезни двенадцатиперстной кишки? *Эксперим. клин. гастроэнтерология* 2010; 32: 48–52).
 41. Bucharin OV, Lobanov ES, Perunov NB, Usvaycov BYa, Cherkasov SV. Symbiosis and his role in infection. *Ekaterrinburg*, 2011; 300 p. (Бухарин О.В., Лобанов Е.С., Перунов Н.Б., Усвятцов Б.Я., Черкасов С.В. Симбиоз и его роль в инфекции. Екатеринбург, 2011; 300 с.)
 42. Chernin VV, Bondarenko VM, Chervinac VM, Bazlov SN. The siat *Helicobacter pylori* in normobiocenosis and disbacteriosis of microflorae mucosus of the ezophagogastroduodenal zone in his inflammatorial erosio-ulceral defeats. *Therap archiv* 2012; 84 (2): 10–16. Russian (Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Место *Helicobacter pylori* в нормомикробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны при ее воспалительных эрозивно-язвенных поражениях. *Терап архив* 2012; 84 (2): 10–16).
 43. Blinkov IL. Problem of *Helicobacter pylori*: myth and reality. *Clin med* 1997; 12: 71–74. Russian (Блинков И.Л. Проблема *Helicobacter pylori*: миф и реальность. *Клин. мед.* 1997; 12: 71–74).
 44. Krilov NN. Problems which non can be agitated: utopias and realities of modern teaching about of ulceral disease. *Herald surg gastroenterology* 2007; 31: 25–30. Russian (Крылов Н. Проблемы, которые не могут не волновать: утопии и реалии современного учения о язвенной болезни. *Вестник хирург. гастроэнтерологии* 2007; 31: 25–30).
 45. Ivashkin VT, Lapina TL. Significans of molecule of adgesiae in pathogenesis of the infection *Helicobacter pylori*. *Rus J gastroenterol hepatol & coloproctol* 1997; 7 (6): 20–27. Russian (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Роль молекул адгезии в патогенезе инфекции *Helicobacter pylori*. *Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1997; 7 (6): 20–27).
 46. Heczko U, Smith VC Moleche RM, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* attachment to human primary antral epithelial cells. *Microbes & Immun* 2000; 2 (14): 1669–1676.
 47. Minushkin ON, Zverkov IV. Exponents of acidital production (AP), levels pepsinogene 1 (LP1), gastrine (G) and somatostatine (SS) in blood, gastroduodenal C- and D-cells in ulceral disease (UD) of stomach, associated and nonassociated with *Helicobacter pylori* (HP). *Rus J gastroenterol hepatol coloproctol* 2001; 11 (5) Suppl: 15–54. Russian (Минушкин О.Н., Зверков И.В. Показатели кислотной продукции (КП), уровни пепсиногена 1 (ПГ1), гастрин (Г) и соматостатина (СС) в крови, gastroduodenальные C- и D-клетки при язвенной болезни (ЯБ) желудка, ассоциированной и неассоциированной с *Helicobacter pylori* (Hp). *Рос. журн. гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* 2001; 11 (5) Прил.: 15–54).
 48. Konturek P, Rembiarz K, Hahn EG, et al. *Helicobacter pylori* and impaired gastric secretory functions associated with duodenal ulcer and atrophic gastritis. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48 (2): 365–373.
 49. Peterson WL. Gastrin and acid in relation to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Therap* 1996; 10 Suppl 1: 97–102.
 50. Zymerman YaS. Ulceral disease: actual problems of the etiology, pathogenesis, differential thrapy. *Clin med* 2012; 8: 11–18. Russian (Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. *Клин. мед.* 2012; 8: 11–18).
 51. Zukanov VV, Shtigasheva OV, Barkalov SB. *Helicobacter pylori* and ulceral disease in popylation of Chakassia. *Therap arciv* 1999; 71 (2): 17–19. Russian (Цуканов В.В., Штыгашева О.В., Баркалов С.В. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Хакасии. *Терап. архив* 1999; 71 (2): 17–19).
 52. Kuchtevich AV, Bolotova OV, Zilov VG. Steam of ulceral disease in dependence from constitutional peculiarities of the ill. *Clin med* 2001; 5: 41–44. Russian (Кухтевич А.В., Болотова О.В., Зилов В.Г. Течение язвенной болезни в зависимости от конституциональных особенностей больных. *Клин. мед.* 2001; 5: 41–44).
 53. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Morphological diagnostic diseases of stomach and intestinum. *Moscow*. 1998; 496 p. Russian (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998; 496 с.)
 54. McColl KEL. *Helicobacter pylori*, gastric acid and duodenal gastric metaplasia. *Gut* 1996; 39 (2): 615–616.
 55. Bechi P, Balzi V, Beccolini A, et al. *Helicobacter pylori* and cell proliferation. *Amer J Gastroenterol* 1996; 91 (1): 271–276.
 56. Murakami K, Fujioka T, Kodama R, et al. *Helicobacter pylori* infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. *J Gastroenterol* 1997; 32 (1): 184–188.
 57. Peek RM, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ straining and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (3): 863–868.
 58. Rokkas MP, Lodos S, Liatsos C, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status on gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (2): 487–493.
 59. Hong SJ, Helander HF. Hipergastrinemia increases proliferation of gastroduodenal epithelium. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (1): 40–48.
 60. Aruin LI. Apoptosis in pathological process in organs of digestion. *Clin med* 2000; 1: 5–10. Russian (Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения. *Клин. Мед.* 2000; 1: 5–10).
 61. Houghton J, Korah RM, Cordon MR, et al. Apoptosis in *Helicobacter pylori* associated gastric and duodenal ulcer disease is mediated via the Fas antigen pathway. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (2): 465–478.

62. Igarashi M, Katada Y, Yoshiyama H, et al. Ammonia as an accererator of tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis of gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2001; 69 (2): 816–821.
63. Piotrowski J. Induction of gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (1): 203–211.
64. Reinacher-Schick A, Petrach S, Burger A, et al. *Helicobacter pylori* induced apoptosis in mucosal lymphocytes in patients with gastritis. *Z Gastroenterol* 1998; 36 (4): 1021–1026.
65. Rudi J, Kuck DD, von Herbay AP, et al. *Helicobacter pylori* induced apoptosis in mediated by the CD 95 (FAS) receptor and ligand system. *Gut* 1998; 43 (1): 14.
66. Pavlovich IM, Gordienko AV, Sidorenko VA, Leichincki SV. The influence of eradication *Helicobacter pylori* in morphological structure mucous membrane of stomach in patients with chronicai gastritis. *Herald modern clin med* 2012; 5 (Suppl):85–88. Russian (Павлович И.М., Гордиенко А.В., Сидоренко В.А., Лейчинский С. В. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на морфологическую структуру слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. *Вестник соврем. клин. мед.* 2012; 5 (Прил.): 1: 85–88).
67. Blaser M Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 2011; 476 (7361): 393–394.
68. Ceneva GYa, Ruchlyada NV, Nazarov VE, Popov EA, Zhebrun AV. Pathogenesis, diagnosis and therapia of infection *Helicobacter pylori*. SPb., 2003; 96 p. Russian (Ценева Г.Я., Рухляда Н.В., Назаров В.Е., Попов Е. А, Жебрун А.Б. Патогенез, диагностика и лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. СПб., 2003; 96 с.)