

А. А. Бова

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И HELICOBACTER PYLORI-ИНФЕКЦИЯ. Сообщение 1

Военно-медицинский факультет в УО «БГМУ»

*Время, прошедшее с момента открытия в 1886 году австралийскими учеными J. Warren и B. Marshall спиралевидных бактерий (*Helicobacter pylori*) в слизистой оболочке антрального отдела желудка позволило врачам пройти сложный путь понимания роли *Helicobacter pylori*-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний. Сегодня, спустя почти четверть века можно с уверенностью сказать – у практического врача сегодня вопросов по лечению Нр-ассоциированной инфекции гораздо больше, чем ответов.*

Эпидемиологическими исследованиями, проведенными в разных странах, было установлено, что Нр-инфекция широко распространена в мире: более 60% населения на всех континентах земного шара инфицировано Нр начиная с детского возраста, особенно в популяции развивающихся стран Азии, Африки и Латинской Америки [46] (рис.1).

Выяснилось, что хронический гастрит (ХГ) ассоции-

руется с Нр-инфекцией в 60-75% случаев, язвенная болезнь (ЯБ) – в 12-15%, рак желудка (РЖ) – в 1%, MALT-лимфома желудка – в 0,5% [14]. На рис. 2 представлена Нр-ассоциированная патология.

Сегодня мы можем говорить и о роли НР-инфекции в развитии ряда внепищеварительных заболеваний [3, 4]. НР-инфекция влияет на обмен железа. Первым примером ассоциации между НР-инфекцией и дефицитом

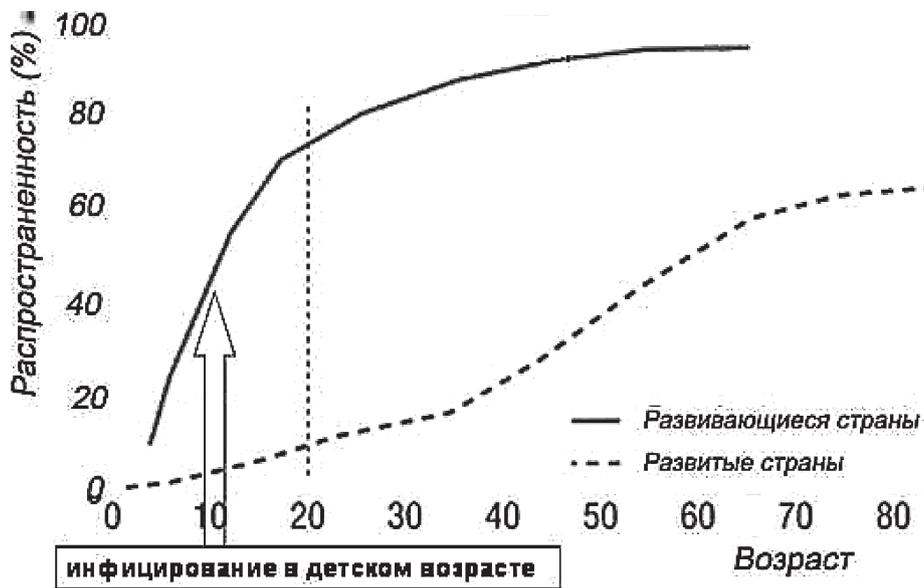


Рис.1. Распространенность Нр

железа (ДЖ) было описание 15-летней девочки, поступившей в больницу для лечения анемии, при обследовании у которой был обнаружен Нр-ассоциированный хронический активный гастрит, после лечения которого, без дополнительного применения препаратов железа, была достигнута нормализация гематологических показателей [68]. Позднее появился ряд описаний случаев анемии, плохо поддающейся лечению препаратами железа, у больных, не имеющих признаков гастроинтестинальной кровопотери и не предъявляющих жалоб, свойственных патологии желудка-кишечного тракта (ЖКТ). Тем не менее, у всех описанных пациентов при обследовании был обнаружен Нр-ассоциированный гастрит, а после эрадикации Нр достигнуто излечение от железodefицитной анемии (ЖДА). Первые данные были получены у детей и подростков [4, 22, 23, 26, 28], позднее аналогичные результаты описаны у взрослых [54].

В 2008 г. K.Muhsen и D.Cohen опубликовали результаты метаанализа 19 эпидемиологических исследований, 6 экспериментальных работ и 12 серий клинических наблюдений, проведенных в разных регионах мира, посвященных изучению взаимосвязи Нр-инфекции, ДЖ и ЖДА. В метаанализ ассоциации Нр и ЖДА включено 7 исследований; расчет суммарных показателей показал двукратное повышение риска ЖДА у Нр-позитивных пациентов по сравнению с Нр-негативными (относительный риск — $OR=2,0$; $p<0,001$), статистических различий между результатами исследований не выявлено. Связь Нр и ДЖ проанализирована по совокупности 9 исследований, снижение уровня ферритина (<15 мкг/л) достоверно чаще ($OR=1,6$; $p<0,01$) наблюдали у Нр-инфицированных.

В исследовании, проведенном у школьников в возрасте от 10 до 15 лет

[46], отмечена двукратно большая инфицированность Нр среди детей с ЖДА (31,1%) по сравнению с детьми (15,5%), имеющими нормальные гематологические показатели. Сходные результаты получены у подростков, причем распространенность Нр-ассоциированной ЖДА была в 2 раза больше у спортсменов (5,5%), чем у остальных подростков (2,3%) [14], что связано с более высокой потребностью в железе у спортсменов. J.Seo и соавт. показали, что у детей в возрасте 6 – 12 лет ДЖ (ферритин <15 мкг/л) в 5,6 раза чаще встречается у Нр-инфицированных (13,9%), чем у неинфицированных (2,8%). У детей до 10 лет средний уровень гемоглобина

при наличии Нр был достоверно ниже (124 г/л), чем при его отсутствии (131 г/л) [5], но связь ДЖ с Нр-инфекцией более отчетливо прослеживается в возрасте старше 9 лет. С одной стороны, это можно объяснить тем, что в раннем возрасте возможен целый ряд других негативных факторов, способствующих развитию ЖДА. С другой — для формирования ДЖ, вероятно, имеет значение длительность Нр-инфекции. Чем длительнее инфицирован ребенок, а значит, чем он старше, тем более вероятно истощение запасов железа и развитие ЖДА.

Исследования, посвященные оценке результатов лечения ЖДА у Нр-инфицированных детей, показали, что эрадикация Нр приводит как к повышению уровня ферритина, т.е. восстановлению запасов железа, так и к нормализации уровня гемоглобина [5, 35]. Причем эрадикация Нр была эффективна как в сочетании с приемом препаратов железа, так и без таковых [50], однако назначение только препаратов железа оказалось малоэффективным.

Каким образом Нр-инфекция влияет на обмен железа и его запасы в организме? Процесс всасывания и

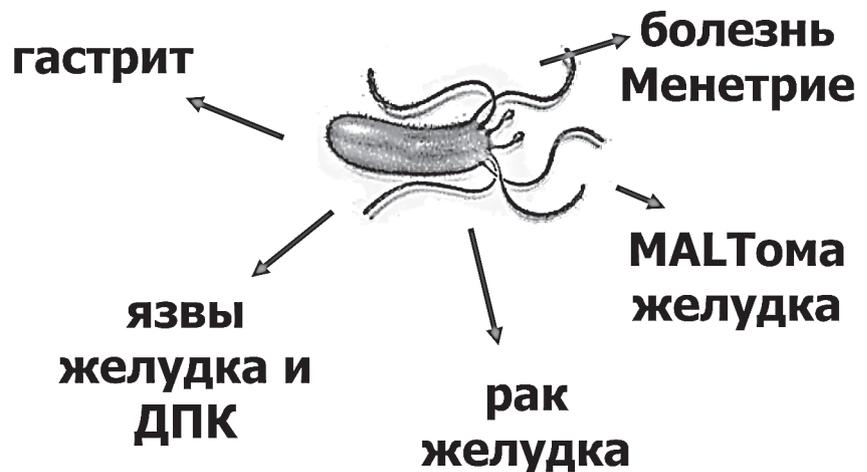


Рис.2. Нр-ассоциированная патология (уровень доказательности А).

усвоения железа может нарушаться вследствие снижения содержания аскорбиновой кислоты в желудке, а также повышения интрагастрального pH при распространенных вариантах НР-ассоциированного гастрита. При гипохлоргидрии нарушается процесс окисления железа, что необходимо для его дальнейшего всасывания [47]. Окисление облегчается в присутствии аскорбиновой кислоты, содержание которой существенно снижается на фоне хронического воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ), зависит от активности воспаления и более выражено при CagA(+)-НР [7]. Уровень аскорбиновой кислоты восстанавливается после успешной эрадикации НР [27]. С.Сiacci и соавт. выявили нарушение всасывания железа в эксперименте у НР-инфицированных больных.

Снижение запасов железа в организме при НР-инфекции может быть следствием повышенного потребления его самим НР, поскольку железо необходимо микроорганизму для его роста и он способен конкурировать с хозяином за создание запасов железа [8]. Исследование с меченым железом, проведенное А.Varabino и соавт. показало, что при наличии НР происходит девиация железа из костного мозга для нужд микроорганизма. Регуляция потребления железа НР частично отличается от других бактерий. У НР некоторые потребляют железо системы генетически более активны, что улучшает адаптацию в желудке человека, где часто бывает как избыток, так и недостаток железа. Потребление железа в норме регулируется специальным белком (ferric uptake regulator – Fur), но у НР этот белок мутантный, поэтому потребление микроорганизмом железа не снижается даже при его избытке [41]. Протеом штаммов НР, выделенных от больных с ЖДА и без нее, отличается [52]. Это свидетельствует о том, что полиморфизм штаммов НР может быть одной из детерминант, влияющих на потребление запасов железа в организме хозяина. Основным способом потребления железа НР является лактоферрин СОЖ, уровень которого в СОЖ повышен у больных НР-инфекцией с ЖДА, но не повышен при отсутствии НР. Даже при недостатке железа в желудке рост НР поддерживается за счет потребления лактоферрина [17]. После эрадикации НР уровень лактоферрина в СОЖ нормализуется. Предполагается, что наличие у НР варАгена позволяет микробу секвестровать лактоферрин из СОЖ [57]. Предполагается также участие *pfr*-гена НР, определяющего потребление ферритина, и *feoB*-гена, играющего роль транспортера железа [31, 42].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – приобретенная патология гемостаза, в основе которой лежит аутоиммунный процесс, в результате которого связывающиеся с поверхностью тромбоцитов антитела приводят к деструкции и гибели тромбоцитов. В последние годы связь ИТП с инфекцией НР активно изучалась. Впервые такое предположение было высказано А.Gasbarrini и соавт., которые сообщили об увеличении количества тромбоцитов у больного с ИТП после эрадикации НР [24]. Впоследствии эта связь была подтверждена обнаружением антител к НР и положительными результатами дыхательного уреазного теста у 70 – 85% больных с ИТП [19]. G.Emilia и соавт. показали

50% эффективность эрадикации НР в лечении ИТП. После успешной эрадикации НР у большинства больных наблюдается достоверное снижение уровня антитромбоцитарных антител (АТ-IgG). В работе Т.Ando и соавт. нормализация количества тромбоцитов была достигнута после успешной эрадикации у 67% больных, в то же время при отсутствии эрадикации НР ни у одного из больных улучшения не отмечено. Важно, что эффект от эрадикационной терапии имеет долгосрочный характер и сопровождается дальнейшим нарастанием до нормы количества тромбоцитов уже после окончания лечения, он сохраняется как минимум в течение 2 лет и не требует какой-либо дополнительной терапии. Т.Ando и соавт. сравнили особенности штаммов НР у пациентов с язвенной болезнью и неязвенной диспепсией и не обнаружили существенных различий по частоте выявления основных факторов патогенности НР, таких как CagA, VacA, iceA и hpyIIIR у больных с ИТП. Однако они отметили однотипный характер хронического НР-ассоциированного гастрита у всех больных с ИТП, который отличался преимущественным вовлечением тела желудка и по активности воспаления был близок таковому у больных с язвенной болезнью желудка.

Механизм влияния НР-инфекции на развитие ИТП окончательно не ясен. Некоторые авторы допускают прямое воздействие НР на функции тромбоцитов, в частности М.Бурне и соавт. показали, что НР способен связывать фактор Виллебранда и взаимодействовать с гликопротеином Ib, индуцируя агрегацию тромбоцитов. Однако, учитывая, что у других категорий больных (с язвенной болезнью, хроническим гастритом) количество тромбоцитов до и после эрадикации не меняется, вряд ли речь идет о прямом влиянии НР на тромбоциты. Скорее всего, НР индуцирует формирование антитромбоцитарных аутоантител посредством хронических иммунологических стимулов, возникающих при хроническом воспалении, либо благодаря некоторому антигенному сходству НР и тромбоцитов у определенной категории больных. Однако не только НР, но и целый ряд вирусных инфекций может быть причиной развития ИТП, в частности вирус Эпштейна – Барр (VEB). Правда, при этом ИТП чаще имеет острое, а не хроническое течение [13]. Возможно, сосуществование двух хронических инфекций (НР+VEB) может с большей вероятностью реализоваться в хроническую ИТП у генетически предрасположенных субъектов. Т.Suzuki и соавт. обнаружили, что генотип TGF- β (G/G или G/A) может предрасполагать к нарастанию количества тромбоцитов после эрадикации НР.

Характеризуя причины ИТП в целом, можно сделать заключение, что НР-инфекция является причиной заболевания у части пациентов с ИТП. Поэтому, вероятно, ИТП можно подразделить на 2 категории: НР-ассоциированная и НР-независимая. Все пациенты с ИТП должны быть обследованы на НР (серологически или с помощью дыхательного теста), и при обнаружении НР его эрадикацию следует считать первым этапом лечения. При положительном эффекте от эрадикации дальнейшее лечение не требуется, при отсутствии эффекта целесообразно назначить глюкокортикоиды.

Учитывая повсеместное распространение НР, их ло-

кализацию в поверхностных слоях СОЖ, а также простоту обнаружения при традиционной окраске по Граму, Гимзе или метиленовым синим, трудно представить, чтобы морфологи в прежние годы и десятилетия не видели их в гистологических препаратах СОЖ.

В 1987-1989 гг. D. Goodwin и G. Bell [35, 50] независимо друг от друга идентифицировали эти микроорганизмы, присвоив им их нынешнее название: *Helicobacter pylori* (первоначально их именовали *Campylobacter pyloridis*). Вместе с тем оказалось, что примерно 70% людей, инфицированных НР, являются здоровыми (бессимптомными) бактерионосителями, часто — на протяжении всей своей жизни [41, 47]. Впрочем, это довольно распространенное явление в микробиологии. Как свидетельствует известный микробиолог О. В. Бухарин [7]: «Борьба с инфекцией — извечная тема... Идет постоянная «дуэль» между человеком и микробом, в результате которой погибает либо человек, либо микроб. Но чаще всего сохраняется длительное сосуществование: это форма бактерионосительства, латентной инфекции или хронизации инфекционного процесса».

При изучении молекулярно-биологических основ изменчивости НР J. Atherton и соавт. [32, 33] выявили у некоторых штаммов этих бактерий «островки патогенности» (pathogenicity associated island — PAI), в которых сосредоточены гены цитотоксичности (*CagA*, *VacA*, *IceA* и *VabA*), однако все попытки доказать связь вирулентных штаммов НР с развитием конкретных НР-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ или мальтома желудка) не увенчались успехом: «язворогенных», «канцерогенных» и т. п. штаммов НР в природе, по-видимому, не существует [8].

Цитотоксические штаммы НР обнаруживают с различной частотой не только при всех перечисленных гастродуоденальных заболеваниях, но и у здоровых бактерионосителей, которым они не причиняют никакого вреда [8, 41, 52]. Е. И. Ткаченко [17] считает НР слабым патогеном и причисляет их к «терапевтической инфекции» (в отличие от высоковирулентной «хирургической инфекции»). В последних рекомендациях «Маастрихтского консенсуса» (МК-3, 2005) считают излишним определять присутствие в СОЖ вирулентных штаммов НР перед началом эрадикационной терапии, так как это не имеет значения [57].

Для генотипирования НР и выявления генов вирулентности используют специальные праймеры; результаты исследований документируют с помощью видеосистемы, а присутствие НР в биологическом материале определяют с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярно-биологическими исследованиями установлено, что НР — сравнительно «молодой» микроб: его «возраст» не превышает 10-11 тыс. лет [31]. В 1997 г. определили, что геном НР имеет циркулярную структуру и содержит 1667 пар (генов). Были предприняты попытки установить последовательность генов в геноме Нр [42].

В 1998 — 1999 гг., обобщив известные к тому времени данные о НР-инфекции, выдвинули оригинальную концепцию отношений между организмом человека и НР [24, 40]. Много тысячелетий назад НР, благодаря небольшим размерам генома и способности к быстрым

мутациям (не случайно их именуют «хамелеоном»), сумели адаптироваться к резко кислой среде желудка и занять до этого свободную экологическую нишу. На протяжении многих тысячелетий НР комфортно сосуществовали с организмом человека в качестве комменсалов, не причиняя вреда своему хозяину: здоровье человека служило надежной гарантией сохранения самой микробной популяции в СОЖ. В микроэкологической системе желудка возникло устойчивое равновесие (баланс интересов), отличавшееся высокой стабильностью. Однако с началом эры антибиотиков (середина XX века) динамическое равновесие в системе макроорганизм — НР-инфекция было грубо нарушено, так как в бескомпромиссной борьбе с болезнетворными бактериями одновременно (заодно) уничтожалась и эндосимбионтная микрофлора, в том числе и НР, о присутствии которых в желудке тогда не было известно. Однако благодаря огромным адаптационным возможностям НР они не были уничтожены: возникли многочисленные мутации, которые обеспечили им резистентность к действию применявшихся антибактериальных средств, а в части случаев обусловили селекцию цитотоксических штаммов НР. Таким образом, в результате нерациональной антибактериальной терапии изначально безвредные комменсалы частично трансформировались в патогены и стали угрожать здоровью человека [19, 24].

Во многом аналогичной точки зрения придерживается известный гастроэнтеролог М. Blaser [37, 39, 40]. Он считает, что НР являются составной частью микробиоценоза человека и сосуществуют с ним много тысячелетий, а возможно, и миллионы лет. Между человеком (хозяином) и НР сформировался своеобразный гомеостаз: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему хозяину. В зависимости от конкретных обстоятельств НР могут выступать в качестве комменсалов или даже симбионтов, но в особых условиях приобретают патогенные свойства, угрожая здоровью хозяина.

В последнее время многие исследователи этой проблемы признают, что возникла необходимость всестороннего анализа и обобщения подходов к изучению ключевых вопросов, связанных с НР-инфекцией, ассоциированных с нею заболеваний и их лечением [13, 64]. Попытаемся кратко резюмировать основные результаты изучения проблемы НР-инфекции за период 1983 — 2005 гг., предшествовавший присуждению ее первооткрывателям Нобелевской премии по медицине, и за последние годы (2005-2008):

— НР — неинвазивный микроб, который сумел адаптироваться к резко кислой среде желудка благодаря небольшому размеру генома и способности к быстрым мутациям в неблагоприятных условиях для его жизнедеятельности и занять до этого свободную экологическую нишу в СОЖ.

— В желудке НР обнаруживают в слое надэпителиальной слизи, на поверхности цилиндрического эпителия (между ворсинками), к которому они прикрепляются вследствие способности к адгезии, и в межклеточном пространстве. Многослойный плоский эпителий пищевода и кишечный цилиндрический эпителий Нр колонизировать не могут.

— С помощью униполярно расположенных жгутиков

(4-5) НР перемещаясь в слое желудочной слизи в поисках оптимальных условий для колонизации СОЖ (уровень рН, осмолярность и др.).

— При возникновении угрозы для их существования спиралевидные (вегетативные) формы НР трансформируются в кокковидные, у которых резко снижен обмен веществ и редуцирована репродуктивная способность, но повышена устойчивость к неблагоприятным внешним воздействиям. Это позволяет им выжить при транзите через кишечник и сохраняться во внешней среде (в фекалиях, возможно, в почве и/или воде).

— Главным резервуаром НР-инфекции является сам человек, а основным путем инфицирования — фекально-оральный; орально-оральный путь имеет вспомогательное значение.

— НР-инфекция — наиболее частая причина (60-75%) развития неатрофического антрального ХГ, который постепенно (в течение 15-18 лет) может эволюционировать в антральный атрофический ХГ (тип В), распространяться в антропокардиальном направлении, поражая фундальный отдел желудка (тип АВ), а в части случаев вызывать развитие мультифокального атрофического ХГ, появление в СОЖ очагов кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии или неоплазии (предрак).

— Международным агентством по изучению рака (IARC) НР признаны канцерогеном I класса. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что при колонизации СОЖ НР-инфекцией РЖ (исключительно его дистального отдела) развивается в 4-6 раз чаще, чем при ее отсутствии. Вместе с тем возникновение дистального РЖ при контаминации СОЖ НР нельзя признать закономерностью, так как он встречается только в 1 % случаев. Развитие РЖ — это многофакторный процесс, в котором принимают участие и другие эндо-и экзогенные воздействия (помимо НР): неблагоприятная по РЖ наследственность, канцерогены, иммунные нарушения и т. п. Важно отметить, что с НР-инфекцией не ассоциируются проксимальный РЖ (рак кардии), а также рак пищевода. Высказывалось предположение, что НР-инфекция, способствуя развитию дистального РЖ, в то же время каким-то образом препятствует возникновению кардиального РЖ и рака нижней трети пищевода, выполняя протективную роль. Ответ на вопрос требует проведения крупных многоцентровых доказательных исследований на популяционном уровне [66].

— Больше всего дискуссий вызывает роль НР в развитии ЯБ. Для признания микроба этиологическим фактором любого заболевания он должен удовлетворять трем обязательным условиям (триада Коха): микроб — возбудитель болезни должен быть всегда обнаружен в организме больного, страдающего определенным заболеванием (в данном случае ЯБ), а также у других индивидуумов, вызывая у них аналогичное заболевание; микроб-возбудитель может быть взят у больного и культивироваться вне его; микроб, полученный от больного и выделенный в чистой культуре, при введении в организм восприимчивого к нему индивидуума должен вызывать у него соответствующее заболевание (ЯБ).

НР-инфекция не соответствует двум (из трех) требований триады Коха (первому и третьему), поэтому не

может быть признана этиологическим фактором ЯБ. Так, число больных с НР-негативной формой ЯБ возрастает с каждым годом (даже при использовании двух методов выявления НР и более обнаружить их у этих больных не удастся). Еще несколько лет назад количество НР-негативных форм ЯБ не превышало 8-12% [43, 55, 61], сейчас их число увеличилось до 20-30% дуоденальных и 40-50% желудочных форм, в связи с чем известная формула (постулат) D. Graham («нет НР — нет ЯБ») была признана ошибочной и заменена на более приемлемую («нет НР — нет НР-ассоциированной ЯБ») [67].

Весьма показательным названием доклада D.Y. Graham на 99-м съезде Американской гастроэнтерологической ассоциации в 1998 г. в Нью-Орлеане: «Большие клинические исследования в США сообщают о высокой пропорции *Helicobacter pylori*-негативных дуоденальных язв с высокой частотой рецидивов после эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции-неужели мы все были не правы?» [53].

Количество больных с НР-негативными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в этих исследованиях составило 38%, причем у 20% наблюдались рецидивы заболевания.

Сохранение высокого уровня интрагастральной кислотности у больных ЯБДПК после эрадикации инфекции НР-одна из основных причин рецидивирующего течения заболевания [23, 60]. Имеются данные, что уровень базальной желудочной секреции у больных ЯБДПК быстро снижается до нормы в течение 6 мес. после эрадикации инфекции НР [54, 58, 59].

Как известно, ни В. Marshall, ни его последователям не удалось воспроизвести ЯБ путем введения в желудок человека концентрированной суспензии чистой культуры НР. Кроме того, инфекционная теория происхождения ЯБ не может ответить на ряд принципиальных вопросов: почему при ЯБ образуется, как правило, одиночный язвенный дефект, почему образовавшаяся язва самопроизвольно рубцуется через 3-4 нед, несмотря на продолжающуюся колонизацию СОЖ НР (платцебо-эффект); как объяснить с позиции инфекционной природы ЯБ ее спонтанную циклическую эволюцию (рецидив-ремиссия — новый рецидив и т. д.), каким образом один и тот же микроб (НР) вызывает развитие столь разных заболеваний, как ХГ, ЯБ, РЖ и мальтома желудка. Остается без ответа и важнейший вопрос: какие факторы со стороны человека (хозяина) определяют возможность развития НР-ассоциированной ЯБ [25, 36, 38, 39]?

Инфекционная теория этиологии ЯБ страдает примитивизмом, поскольку сводит ее развитие исключительно к действию местных повреждающих факторов (к НР-инфекции и ацидопептической агрессии) [23, 26, 27]. Нет сомнения в том, что ЯБ — это общее, системное гастроэнтерологическое заболевание, этиология которого до сих пор (увы!) не установлена, а НР-инфекция выполняет роль одного из важных, но действующих преимущественно местно факторов ее патогенеза [23, 26].

Нарушения в деятельности гастродуоденальной системы саморегуляции возникают в связи с массивным воздействием различных экзо-и эндогенных «возмущающих» факторов и их сочетаний (наследственная

отягченность по ЯБ, психоэмоциональный стресс, НР-инфекция, курение, резкие колебания метеорологических, характерные для осени и весны, и др.), которые вызывают срыв прежде надежно функционировавших местных механизмов саморегуляции. Это приводит к нарушениям секреторной и моторно-эвакуаторной функций желудка и ДПК, ухудшению кровоснабжения и трофики тканей и т. п. Тем самым создаются условия для кислотно-пептической агрессии на ограниченном участке СОЖ или ДПК с пониженной резистентностью (ослабление слизисто-бикарбонатного барьера, нарушение микроциркуляции с образованием микротромбозов, ишемия, ретроdiffузия H^+ -ионов, а также повреждение тканевых структур НР с развитием язвенного дефекта). Образовавшаяся в желудке (или ДПК) язва становится источником перманентной сигнализации (импульсации) в вышележащие отделы (уровни) адаптивной регуляции, построенной по иерархическому принципу. Получая непрерывные сигналы SOS из язвы, образовавшейся в желудке или ДПК, они мобилизуют механизмы саногенеза и (при обратимости возникших повреждений) обеспечивают сначала самоограничение язвенного процесса, а затем эпителизацию и рубцевание язвы. Они же препятствуют образованию новых язв.

При рецидивах ЯБ происходит постепенная деградация системы адаптивной саморегуляции с повреждением клеточных и субклеточных структур и возникновением новых патологических способов регулирования, которые отличаются меньшей надежностью. В связи с этим каждый раз при повторных воздействиях возмущающих факторов (психоэмоциональный стресс, реинфекция НР, резкие изменения метеорологических условий и т. п.) язва рецидивирует, вызывая включение механизмов саногенеза, обеспечивающих рубцевание язвы и клиническую ремиссию ЯБ, и т. д.

Можно с достаточным основанием утверждать, что ЯБ — это своеобразная модель (pattern) заболевания, в патогенезе которого сочетаются и взаимодействуют местные, сегментарные и надсегментарные (центральные) механизмы.

По мнению М. Blaser [38, 40], развитие ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией, это не естественный исход (последствие) взаимодействия человека и микроба, а результат случайного дисбаланса между НР и его хозяином, несущим в себе определенные, только ему присущие признаки (генетическую предрасположенность к ЯБ, особую структуру и реактивность иммунной системы, и др.). Только при случайном совпадении конкретных признаков макроорганизма и микроба возможно возникновение условий для развития ЯБ. В остальных случаях человек остается здоровым бактерионосителем или у него развивается ХГ.

В последнее время даже некоторые из наиболее стойких приверженцев инфекционной (НР) природы ЯБ вынуждены признать: «ЯБ — это не «классическая» инфекция: одного инфицирования СОЖ и ДПК НР недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-либо один этиологический или патогенетический фактор («решающее звено»), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу» [2]. В качестве патогенетических факторов, участвующих в развитии ЯБ, называ-

ют (помимо НР) неблагоприятную по ЯБ наследственность и различные внешнесредовые воздействия [2, 3]. Имеются определенные основания отнести ЯБ и к болезням регуляции [11, 12, 16], и к психосоматическими заболеваниями [18, 51].

Некоторые авторы прогнозируют, что к концу XXI века ЯБ будет ликвидирована [14]. В наш век стремительного научного и технического прогресса строить столь долгосрочный прогноз — неблагодарная задача. Возможно, ЯБ и исчезнет к концу XXI века, но вряд ли это произойдет благодаря успехам эрадикационной (НР) терапии. С учетом продолжающегося роста резистентных к лечению штаммов НР, ежегодного снижения эффективности эрадикационной терапии, частоты реинфекции НР и увеличения числа НР-негативных форм заболевания проблема ЯБ останется актуальной еще на долгие годы и десятилетия [26].

— MALT-лимфома (мальтома) желудка — редкое заболевание. Мукозоассоциированную ткань (MALT) можно обнаружить не только в желудке, но и в легких, и в кишечнике. Развитие мальтомы в желудке связывают обычно с колонизацией СОЖ НР-инфекцией (в 90% случаев), увеличивающей риск ее образования в 5-6 раз. Мальтома желудка развивается, как правило, на фоне НР-ассоциированного ХГ и наличия какого-то пока не установленного наследственного иммунного дефекта. В ее патогенезе участвуют В-клетки иммунной системы [34, 44, 54].

Эрадикация НР обуславливает обратное развитие мальтомы желудка низкой степени злокачественности и достижение клинической ремиссии у 30-80% больных [34, 44]. Часть больных нуждаются в комбинированной лучевой и химиотерапии или хирургическом вмешательстве.

— В 1996 г. группа европейских гастроэнтерологов, собравшихся в Маастрихте (Голландия), разработала и опубликовала показания и методику анти-НР-терапии, получившие известность как рекомендации Маастрихтского консенсуса (МК), которые периодически пересматриваются: вслед за МК-1 (1996), появились МК-2 (2000) и МК-3 (2005). Таким образом, была установлена своего рода монополия на разработку стратегии и тактики анти-НР-терапии [45, 56, 57].

В основе рекомендаций МК лежит стратегия, направленная на тотальное уничтожение (эрадикацию) НР в соответствии с известным постулатом D. Graham («хороший НР — мертвый НР») и целевой установкой — «выявлять (НР) и уничтожать» (test and treat strategy). Тактика, реализуемая составителями МК на протяжении последних 12 лет, состоит в непрерывной эскалации количества антибактериальных препаратов, включаемых в схемы эрадикации, увеличении их дозировок, кратности приема и продолжительности курса лечения [13, 45, 57]. Учитывая неудачный опыт эрадикации НР при монотерапии препаратом коллоидного висмута (30-32%) и применения двойных схем эрадикации (40-43%), в МК-1 были рекомендованы тройные схемы, включавшие 2 антибиотика (кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) и 1 антисекреторный препарат (ранитидин или омепразол) с двукратным их приемом (утром и вечером) в течение 7 дней. Нижней границей эффектив-

ной эрадикации НР произвольно установлен 80% рубеж.

К 2000 г. выяснилось, что результаты применения тройных схем эрадикации НР, рекомендованных МК-1, с каждым годом ухудшаются и уже достигли критического уровня. Причиной низкой эффективности эрадикационной терапии стала нарастающая резистентность НР к антибактериальным средствам, включенным в схемы лечения. Для преодоления возникшей резистентности НР в рекомендациях МК-2 пришлось увеличить в 2 раза дозы применяемых антибактериальных препаратов, а в случае их низкой эффективности (эрадикация менее 80%) прибегнуть к квадротерапии (терапии второй линии), в которой количество антибактериальных средств увеличено с двух до трех (де-нол, тетрациклин или доксициклин и фуразолидон). Доза антисекреторного препарата (омепразола) и длительность курса лечения остались прежними (7 дней).

В последнем пересмотре рекомендаций (МК-3) разрешается начинать эрадикацию НР сразу с квадротерапии или с альтернативных схем эрадикации и продлевать курс лечения с 7 до 10-14 дней; появились предложения одновременно увеличить в 2 раза и дозу ингибиторов кислотообразования — омепразола и его аналогов (лансопразола, рабепразола или эзомепразола) [52].

Ничем не оправданное расширение показаний к эрадикационной терапии, как и заниженный уровень эффективной эрадикации (80%), способствуют селекции и дальнейшему распространению резистентных к антибактериальной терапии и цитотоксических штаммов НР [19, 24, 25, 26].

— Стремительно нарастающая с каждым годом резистентность НР к рекомендованным МК схемам эрадикационной терапии и резкое снижение ее эффективности вынудили гастроэнтерологов разных стран начать поиск и апробацию альтернативных схем эрадикации НР с включением в них других (резервных) антибактериальных средств: азитромицина и рокситромицина, левофлоксацина и спарфлоксацина, нифуроксазида и многих других [62], которые стали называть «терапией третьей линии» [49]. Некоторые авторы отмечали высокий эффект рифабутина, назвав схемы с включением этого антибиотика «терапией спасения» (rescue therapy) [21]. Однако в новейших публикациях эффективность рифабутина ставится под сомнение (эрадикация НР колеблется в доверительном интервале 26-66%), и отмечается его серьезное побочное действие — миелотоксичность [49].

Вместе с тем необходимо учитывать, что внедрение альтернативных схем эрадикации НР неизбежно вызовет очередной виток селекции резистентных к лечению и

цитотоксических штаммов этих микроорганизмов [21]. Нельзя забывать, что 100% эрадикацию НР не обеспечивает пока ни одна из известных схем анти-НР-терапии.

В различных регионах мира показатели резистентности НР к антибактериальным препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии, варьируют в значительном диапазоне. По данным G. Realdi и соавт., резистентность НР к метронидазолу достигла 30%, кларитромицину-23%, амоксициллину-26%; тетрациклин — 14%, доксициклин — 33,3%. А. А. Шептулин [29] приводит дифференцированные показатели резистентности в разных странах: в Западной Европе резистентность к метронидазолу составляет 19-42%, США — 30-37%, Бразилии и Мексике — 53-77%; кларитромицину: в США и Японии — 13%, в странах Западной Европы — 24%, что снижает эффект эрадикационной терапии с 87 до 13% [29]. В. Б. Гриневич и соавт. [9] со ссылкой на новейшие источники в США указывают, что резистентность к кларитромицину повысилась уже до 43,8%. При резистентности НР к метронидазолу или кларитромицину, включенным в схемы эрадикации, их эффективность снижается на 37,7 и 55,1% соответственно [48].

Еще в 2002 г. U. Peitz и соавт. [64] отметили, что эрадикация НР с применением тройных схем и квадротерапии, рекомендованных МК-2 (2000), дает неудовлетворительные результаты: 43-50 и 68-69% соответственно (анализ частоты эрадикации проводили методами «намерение лечить определенным образом» и «по протоколу»).

— Нельзя недооценивать и возможность реинфекции после успешной эрадикации НР [6, 63, 64, 65]. Согласно кумулятивному показателю Kaplan — Meier, уже через 3 года частота реинфекции при НР-ассоциированной ЯБ составила $32 \pm 11\%$, а рецидив ЯБ развился у 1/3 больных [65], через 5 лет реинфекцию НР наблюдали у 82-87%, а через 7 лет — у 90,9%, из них у 71,4% возник рецидив ЯБ [6].

Почему-то принято считать, что обнаружение НР в СОЖ в течение 1-го года после успешной эрадикации — это рецидив (возрождение) НР, а не результат реинфекции. Но тогда следует признать, что методы, которыми пользуются для оценки полноты эрадикации (не менее двух), недостоверны [25]. Различают обычно первичную и вторично развившуюся резистентность НР к антибактериальным препаратам. Считается, что такое разделение сугубо условно. Первичная резистентность возникла в годы, предшествовавшие открытию НР, когда антибиотики применяли для лечения различных инфекционных заболеваний. С началом планомерной тотальной эрадикации НР согласно рекомендациям МК 1-3 стала нарастать вторичная резистентность.

Таблица 1. Характеристика методов диагностики *H.pilory*

Метод	Предназначение	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Гистологический	Диагностика	90	90
Культуральный	Чувствительность к антибиотикам	80-90	95
Уреазный (биопсия)	Экспресс диагностика	90	90
Серологический	Скрининг и диагностика	90	90
Дыхательный	Диагностика Подтверждение эрадикации	95	100

— Большинство пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями (прежде всего ЯБ) нуждаются в комплексном медикаментозном лечении. Помимо антибактериальных и антисекреторных препаратов, включенных в схемы эрадикации НР, рекомендуемых МК, необходимо (по показаниям) воздействовать на состояние нейрогуморальных регуляторных систем организма и психосоматические расстройства, на иммунные нарушения; избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления липидов, укрепление защитных потенциалов СОЖ и ДПК, предупреждение осложнений анти-НР-терапии (кишечный дисбиоз и его последствия и др.).

С этой целью могут быть рекомендованы ноотропы и антидепрессанты (пираретам, кавинтон, рексетин, коаксил и др.), иммуномодуляторы (гроприносин, имунофан, гепон и др.), антиоксиданты (антиокс, токоферол-ацетат, масло облепихи и др.), гастропротекторы (сукральфат, сукрат-гель, капсаицин, нитрат серебра и др.), про- и пребиотики (бифиформ, линекс, флайс и др.), которые не только улучшают клиническое течение НР-ассоциированных заболеваний, уменьшают количество и выраженность побочных явлений антибактериальной терапии, снижают число рецидивов (при ЯБ), но и существенно повышают эффект эрадикации НР [7, 18, 19, 20, 21, 22, 26].

— Параллельно с апробацией различных схем анти-НР-терапии разрабатывали методы диагностики НР-инфекции — инвазивные и неинвазивные. Первоначально золотым стандартом в диагностике был признан гистологический метод выявления НР в биопсийном материале, полученном при гастродуоденоскопии (его чувствительность 90%, специфичность 97%). Недостатком методов основанных на эндоскопии является подверженность случайностям распределения бактерий по слизистой желудка. Причинами ложноотрицательных результатов являются: кишечная метаплазия, атрофия, биоптат из края дефекта слизистой, скудный биоптат, перераспределение НР из антрального отдела в тело желудка при приеме ИПП, уменьшение числа НР на фоне приема антибиотиков. Особенно удобным для практических целей оказался быстрый уреазный тест.

Для массовых эпидемиологических обследований более всего пригоден серологический метод определения антител — иммуноглобулин G (IgG) и IgA к НР, но он неприемлем для контроля за эффективностью эрадикационной терапии, так как антитела к НР сохраняются в крови в течение 6 мес после успешной эрадикации (его чувствительность 93-100%, специфичность 93-95%). Из неинвазивных методов диагностики высокую оценку получил уреазный дыхательный тест с ¹³C-мочевинной (чувствительность 64-99%, специфичность 75-95%). Высокоинформативен и доступен метод определения антигенов НР в фекалиях с помощью тест-системы иммуноферментного анализа и оценкой результатов исследования на спектрофотометре [14, 15, 29, 49, 62] (таб.1).

Практические итоги повсеместного применения рекомендованной МК 1-3 стратегии и тактики эрадикационной терапии, направленной на тотальное уничто-

жение НР, оказались в целом неутешительными. Перечислим некоторые из них:

- появление и неуклонное увеличение числа резистентных к лечению штаммов НР, в том числе полирезистентных, что особенно опасно;

- значительное нарастание (примерно в 2-3 раза) побочных эффектов эрадикационной терапии, в том числе развитие антибиотикоассоциированной диареи и др. Выдающийся клиницист Е. М. Тареев предупреждал: «Антибиотики широкого спектра действия вызывают стерилизацию кишечника, дисбактериоз. Так нельзя безнаказанно обращаться с внутренней средой организма;

- ухудшение условий для соблюдения больными протокола лечения (compliance adherence) в связи с непрерывным удлинением курса эрадикации (с 7 до 10 и 14 дней) и различной кратностью приема включенных в схему лечения антибактериальных препаратов (от 2 до 4 раз в день);

- существенное повышение стоимости курса лечения (в 2-4 раза), ставшего недоступным для значительной категории больных с низкими доходами.

Образовался порочный круг, из которого трудно вырваться. Включение в схемы эрадикации все новых антибактериальных средств вызывает многочисленные мутации НР с селекцией резистентных к лечению и цитотоксических штаммов этих микроорганизмов. Бактерии проходят через сито селекции: большая часть НР при эрадикации погибает, а меньшая часть в результате возникших мутаций приобретает резистентность и дает потомство, которое стремительно размножается в желудочном компартменте, освободившемся от менее устойчивых конкурентов, происходит естественный отбор [10, 1].

Литература

1. Андреева, И. В. Заблуждения об антибиотиках как причина нерационального применения антимикробных препаратов / И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (2): 11 – 15.
2. Аруин, Л. И. Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе язвенной болезни. В кн.: материалы 7-й сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori / Л. И. Аруин. Н.Новгород, 1998. 6 – 9.
3. Аруин, Л. И. Helicobacter pylori: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни / Л. И. Аруин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1: 36 – 41.
4. Аруин, Л. И. Хронический гастрит / Л. И. Аруин [и др.]. Амстердам, 1993.
5. Белоусов, Ю. Б. Применение азитрокса (азитромицина) и гастрозола (омепразола) в составе эрадикационных схем при геликобактерной инфекции / Ю. Б. Белоусов [и др.] // Фарматека. 2006; 12: 10 – 16.
6. Бураков, И. И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с Helicobacter pylori, после эрадикации микроорганизма / И. И. Бураков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 3: 45 – 48.
7. Бухарин, О. В. Требуется постоянное напряжение интеллектуальной мысли / О. В. Бухарин // Медицинские вести. 2007; 31: 4 – 5.
8. Го, М. Ф. Инфекция Helicobacter pylori: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? В кн.: Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori: 2-й международный симпозиум / М. Ф. Го. М.: 1999. 2 – 3.

9. *Гриневиц, В. Б.* Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний: эффективность, безопасность, фармакоэкономичность / В. Б. Гриневиц [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2005; 2: 95 – 98.
10. *Киселева, К. А.* Антибиотики как угроза / К. А. Киселева // Коммерсантъ Власть 2000; 25 (373): 40 – 42.
11. *Крыжановский, Г. Н.* Болезни регуляции / Г. Н. Крыжановский // Клин. мед. 1997; 7: 4 – 7.
12. *Крыжановский, Г. Н.* Введение в общую патофизиологию / Г. Н. Крыжановский. М.; 2000.
13. *Логонов, А. Ф.* «Маастрихт-3» – современная тактика диагностики и лечения *Helicobacter pylori* / А. Ф. Логонов // Фарматека 2006; 12 (127): 46 – 48.
14. *Маев, И. В.* Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: материалы консенсуса «Маастрихт-3» / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерол. 2006; 1: 3 – 8.
15. *Рапопорт С. И.* Дыхательный тест в практике гастроэнтеролога / С. И. Рапопорт [и др.] // Клин. мед. 2006; 6: 52 – 55.
16. *Судаков, К. В.* Функциональные системы организма в динамике патологических состояний / К. В. Судаков // Клин. мед. 1997; 10: 4 – 11.
17. *Ткаченко, Е. И.* Эндогенный биоценоз как фактор развития заболеваний внутренних органов / Е. И. Ткаченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003; 1: 167 – 168.
18. *Циммерман, Я. С.* Состояние психической среды больных язвенной болезнью / Я. С. Циммерман, Ф. В. Белоусов, Л. З. Трегубое // Клин. мед. 2004; 3: 37 – 42.
19. *Циммерман, Я. С.* Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Я. С. Циммерман, М. Р. Зиннатуллин // Клин. мед. 1999; 2: 52 – 56.
20. *Циммерман, Я. С.* Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью ДПК и влияние на нее современной фармакотерапии и иммуномодулирующих средств / Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева // Клин. мед. 2003; 1: 40 – 44.
21. *Циммерман, Я. С.* Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2004; 2: 9 – 15.
22. *Циммерман, Я. С.* Проблема хронического гастрита / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2008; 5: 13 – 21.
23. *Циммерман, Я. С.* Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. Пермь; 2000.
24. *Циммерман, Я. С.* Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 5 (прил.): 64 – 65.
25. *Циммерман, Я. С.* Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2007; 8: 9 – 14.
26. *Циммерман, Я. С.* Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2006; 3: 9 – 19.
27. *Циммерман, Я. С.* Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2001; 4: 67 – 70.
28. *Чернин, В. В.* Хронический гастрит / В. В. Чернин. Тверь; 2006.
29. *Шептулин, А. А.* Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006; 2: 25 – 28.
30. *Щербаков, П. Л.* [и др.] // Инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 98 – 101.
31. *Achtman, M.* *Helicobacter pylori*: Molecular and cellular biology / M. Achtman, S. Surbaum eds. // Horizon Scient. Press; 2001. 311, 328.
32. *Atherton, J. C.* Caga, the *CagA*, the *CagA* pathogenicity island and *Helicobacter pylori* virulence / J. C. Atherton // Gut 1999; 44 (3): 307 – 308.
33. *Atherton, J. C.* Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* / J. C. Atherton [et al.] // Gastroenterology 1997; 112(1): 92 – 99.
34. *Barthes, F.* Lymphomes gastriques et *Helicobacter pylori*. MALT, tissu a risque / F. Barthes, C. Traulle, J. Baillet // Complet. Med. 1997; 29: 22 – 23.
35. *Bell, G. D.* 14C-urea breath analysis, a non-invasive test for *Campylobacter pylori* in the stomach / G. D. Bell [et al.] // Lancet 1987; 1: 1367 – 1368.
36. *Blaser, M. J.* Cost of commensalisms (state of the art lecture) / M. J. Blaser // In: 6-th United European Gastroenterology Week. 1997; Abstracts on disk.
37. *Blaser, M. J.* Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach / M. J. Blaser // J. Clin. Invest. 1997; 100 (4): 759 – 762.
38. *Blaser, M. J.* *Helicobacter* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era / M. J. Blaser // Gut 1998; 43: 721 – 727.
39. *Blaser, M. J.* *Helicobacter pylori* and gastric disease / M. J. Blaser // Br. Med. J. 1998; 316: 1507 – 1510.
40. *Blaser, M. J.* *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance / M. J. Blaser // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 10: 15 – 18.
41. *Blaser, M. J.* Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease / M. J. Blaser // J. Infect. Dis. 1999; 179 (6): 1523 – 1530.
42. *Bower, H.* Sequencing of *Helicobacter pylori* will radically alter research / H. Bower // Br. Med. J. 1997; 7105: 383 – 386.
43. *Bytzer, P.* *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up / P. Bytzer, P. S. Taglbjaerd // Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 1409 – 1416.
44. *Chan, L.-T.* Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT-lymphoma / L.-T. Chan [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97: 1345 – 1353.
45. *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht Consensus Report.* Gut 1997; 41 (1): 8 – 13.
46. *De Schryver, A. A.* *Helicobacter pylori*-infection: Epidemiology and occupational risk for health care workers / A. A. De Schryver, M. A. Van Winekel // Ann. Acad. Med. Singapore 2001; 30 (5): 457 – 463.
47. *Dooley, C. P.* The clinical significance of *Campylobacter pylori* / C. P. Dooley, T. Cohen // Ann. Intern. Med. 1988; 108 (1): 70 – 79.
48. *Dore, M. P.* Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: A meta-analytical approach / M. P. Dore [et al.] // Dis. Dis. Sci. 2000; 45: 68 – 76.
49. *Gisbert, J. P.* Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures / J. P. Gisbert [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24: 1469 – 1474.
50. *Goodwin, C. S.* Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. respectively / C. S. Goodwin [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. 1989; 39: 397 – 405.
51. *Goodwin, R. D.* Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States / R. D. Goodwin, M. B. Stein // Psycho-som. Med. 2002; 64: 862 – 866.
52. *Graham, D. Y.* Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection / D. Y. Graham [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. 2006; 24: 845 – 850.
53. *Graham, D. Y.* Pathogenesis of proton pump inhibitor therapy enhanced *H. pylori*-induced corpus inflammation / D. Y. Graham [et al.] // Gut 2002; 51 (Suppl. 11): A41.
54. *Issakson, P. G.* Lymphomas of mucosa-associated lymphoid

tissue (MALT) / P. G. Issakson // Histology 1990; 16: 617 – 619.

55. *Laine, L.* Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? – A meta-analysis of rigorously disigned trials / L. Laine, R. Hopkins, L. Gerardi // Am. J. Gastroenterol. 1998; 93 (9): 1409 – 1415.

56. *Malfertheiner, P.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht-2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 167 – 180.

57. *Malfertheiner, P.* Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection business briefing / P. Malfertheiner [et al.] // Eur. Gastroenterol. Rev. 2005; 59 – 60: 998 – 999.

58. *Marshall, B. J.* Antibacterial action of bismuth in relation to Campylobacter pyloridis colonization and gastritis / B. J. Marshall [et al.] // Digestion 1987; 37 (suppl.): 16 – 30.

59. *Marshall, B. J.* Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa / B. J. Marshall, H. Rouce, D. I. Anner / Microbios Lett. 1984; 25: 803 – 810.

60. *Marshall, B. J.* Rapid urease test in the management of Campylobacter pyloridis-associated gastritis / B. J. Marshall [et al.] / Am. J. Gastroenterol. 1987; 82 (3): 200 – 210.

61. *Meucci, G.* Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori-negative peptic ulcer: A multi-center study / G. Meucci [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2000; 31: 42 – 47.

62. *Nista, E. C.* Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication / E. C. Nista [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 1985 – 1990.

63. *Peitz, U.* A practical approach to patients with refractory Helicobacter pylori infection or who are reinfected after standard therapy / U. Peitz, A. Hackelberger, P. Malfertheiner // Drugs 1999; 57: 905 – 920.

64. *Peitz, U.* High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study / U. Peitz [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 315 – 322.

65. *Rollan, A.* The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of Helicobacter pylori in a developing country / A. Rollan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 50 – 56.

66. *Take, S.* The effect of eradicating Helicobacter pylori in the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease / S. Take [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 1037 – 1042.

67. *Ttggat, G. N. J.* No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease / G. N. J. Ttggat // Aliment. Pharmacol. Ther. 1995; 9 (suppl. 1): 39 – 42.

68. *Yoshida, N.* Mechanisms involved in Helicobacter pylori-induced inflammation / N. Yoshida [et al.] // Gastroenterology 1993; 105 (5): 1431 – 14.

Поступила 27.06.2011 г.