

Решетняк В.И., Бурмистров А.И.

К 40-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Решетняк Василий Иванович — д.м.н, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. *vasiliy.reshetnyak@yandex.ru*

Обзор посвящен анализу накопленных данных по изучению *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с момента описания данной бактерии в качестве основного этиологического фактора желудочно-кишечных заболеваний. В работе показана двойственная роль *H. pylori* как в качестве бактерии-патогена для человека, так и в качестве потенциального представителя нормального микробиома желудка. В большинстве научных публикаций внимание исследователей акцентируется исключительно на рассмотрении патогенных свойств *H. pylori* в развитии хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка (РЖ), а также рассматриваются вопросы разработки эффективных методов эрадикационной терапии. Наряду с этим, в последние годы все чаще встречаются работы, свидетельствующие о потенциально положительном влиянии данной бактерии на организм человека и о возникновении ряда негативных последствий эрадикационной терапии. В связи с этим обсуждается вопрос вероятной принадлежности *H. pylori* к составу микробиома человека. Данные о высокой распространенности микроорганизма в популяции и бессимптомном его сосуществовании с человеком указывают на персистенцию бактерии в организме, вероятнее всего, в качестве представителя микробиома. Накопленные данные о влиянии *H. pylori* на состояние здоровья человека демонстрируют явную неоднозначность проблемы. В связи с этим важно ответить на вопрос – необходимо ли создавать программы массовой эрадикации *H. pylori*, или же следует подходить более персонализированно к проведению эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *H. pylori*, язвенная болезнь, рак желудка, бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника.

V.I. Reshetnyak, A.I. Burmistrov

ON THE 40TH ANNIVERSARY OF THE DISCOVERY OF *HELICOBACTER PYLORI*

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Reshetnyak Vasily Ivanovich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after M.V. A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. *vasiliy.reshetnyak@yandex.ru*

The review is dedicated to the analysis of the accumulated data on the study of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) since the detailed description of this bacterium as the main etiological factor of gastrointestinal diseases. The work shows the dual role of *H. pylori* both as a bacterial pathogen for humans and as a potential representative of the normal microbiome of the stomach. In most scientific publications, the attention of researchers is focused entirely on the consideration of the pathogenic properties of *H. pylori* in the development of chronic gastritis, peptic ulcer disease (PUD) and gastric cancer (GC), and also considers the development of effective methods of eradication therapy. Along with this, in recent years, more and more often there are works that indicate a potentially positive effect of this bacterium on the human body and the occurrence of a number of negative consequences after eradication therapy. In this connection, the question of the probable affiliation of *H. pylori* to the composition of the human microbiome is discussed. Data on the high prevalence of the microorganism in the population and its asymptomatic coexistence with humans indicate the persistence of the bacterium in the body, most likely as a representative of the microbiome. The accumulated data on the effect of *H. pylori* on human health demonstrate a clear ambiguity of the problem. In this

regard, it is important to answer the question whether it is necessary to create programs for mass eradication of H. pylori, or whether it is necessary to approach the implementation of eradication therapy in a more personalized way.

Key words: *H. pylori, peptic ulcer disease, gastric cancer, asthma, inflammatory bowel diseases.*

Введение. На протяжении четырех десятилетий проблема изучения *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) занимает умы многих ученых по всему миру: *H. pylori* является бактерией, которая часто обнаруживается у пациентов с хроническим гастритом, язвенной болезнью (ЯБ) и раком желудка (РЖ), а также среди здорового населения. Первое литературное упоминание о *H. pylori* встречается в работах Bottcher и Letulle, которые в 1875 году выявили данную бактерию на краях язвенного дефекта [19]. Несмотря на значительную встречаемость микроорганизма, научное открытие *H. pylori* произошло намного позднее, а именно в начале 1980-х годов [35]. Впоследствии стало очевидно, что *H. pylori* колонизирует более половины представителей человеческой популяции [36]. Открытие хеликобактерной инфекции стало мультидисциплинарной темой научных изысканий многих ученых, включая гастроэнтерологов, микробиологов и специалистов по инфекционным болезням. На протяжении многих лет роль *H. pylori* в качестве патогена является объектом многочисленных дискуссий. Обнаружение *H. pylori* связывают с развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (у 1%-10% инфицированных), рака желудка (в 0.1%-3%) и экстранодальной лимфомы маргинальной зоны, или MALT-лимфомы (менее, чем в 0.01% случаев) [15]. Однако у большинства представителей популяции, инфицированных *H. pylori*, симптомы патологии желудочно-кишечного тракта никогда не развиваются. При этом заражение *H. pylori* происходит в ранние годы жизни, а колонизация слизистой оболочки желудка данной бактерией продолжается на протяжении всей жизни [36]. Считается, что передача *H. pylori* происходит преимущественно в семейных условиях [15, 35].

Уменьшение частоты обнаружения *H. pylori* с течением времени было впервые упомянуто в 1997 году, позднее эти данные были подтверждены двумя крупными популяционными исследованиями, проведенными в Соединенных Штатах Америки [15, 35]. Вместе с тем, примерно в это же время был описан ряд негативных последствий, связанных с массовой эрадикацией *H. pylori* [35]. Так, было отмечено значительное увеличение частоты обнаружения бронхиальной астмы (БА) и группы кишечных заболеваний [7, 38]. Помимо

этого, была отмечена обратная корреляция между уменьшением частоты идентификации *H. pylori* и значительным увеличением частоты встречаемости таких заболеваний пищевода, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [1, 35, 38]. Неизвестно, связаны между собой эти факты или нет. Возможно, увеличение встречаемости данных патологий объясняется гигиенической гипотезой. Так или иначе, из-за своей низкой вирулентности и преимущественным обнаружением среди возрастных представителей популяции, *H. pylori* может считаться микроорганизмом-комменсалом или даже патогеном-оппортунистом.

Общая характеристика *H. pylori*

Основные сведения

Helicobacter pylori (*H. pylori*, HP) представляет собой граммотрицательную, S-образную или спиралевидную микроаэрофильную бактерию, относящуюся к роду *Helicobacteraceae* [48]. В 1979 году R. Warren идентифицировал *Campylobacter pylori* и высказал предположение, что данный микроорганизм является этиологическим агентом развития гастрита. В 1982 году B.J. Marshall смог выделить культуру *H. pylori* и показать связь между персистенцией *H. pylori* и развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [31].

Согласно современным представлениям преимущественным местом обитания *H. pylori* (то есть местом жизни, роста и размножения) является надэпителиальный слой слизи в области желудочных ямок и начальных отделов двенадцатиперстной кишки [31]. Ни в подэпителиальном пространстве желудка, ни в эпителии желудочных желез *H. pylori*, как правило, у здорового человека не обнаруживают [7]. Передвижение микроорганизма через слой слизи происходит за счёт наличия нескольких подвижных жгутиков, что способствует миграции бактерии в участки с подходящими условиями для существования.

Установлено, что наиболее благоприятными условиями для жизнедеятельности бактерии являются температурный оптимум в пределах 37°C, pH 4.0-6.0, микроаэрофильные условия, наличие воды и питательных веществ [48] (Рис.1). *H. pylori* не содержит ферментов, метаболизирующих углеводы. Метаболизм бактериальной клетки обеспечивается энергией, освобождающейся при утилизации

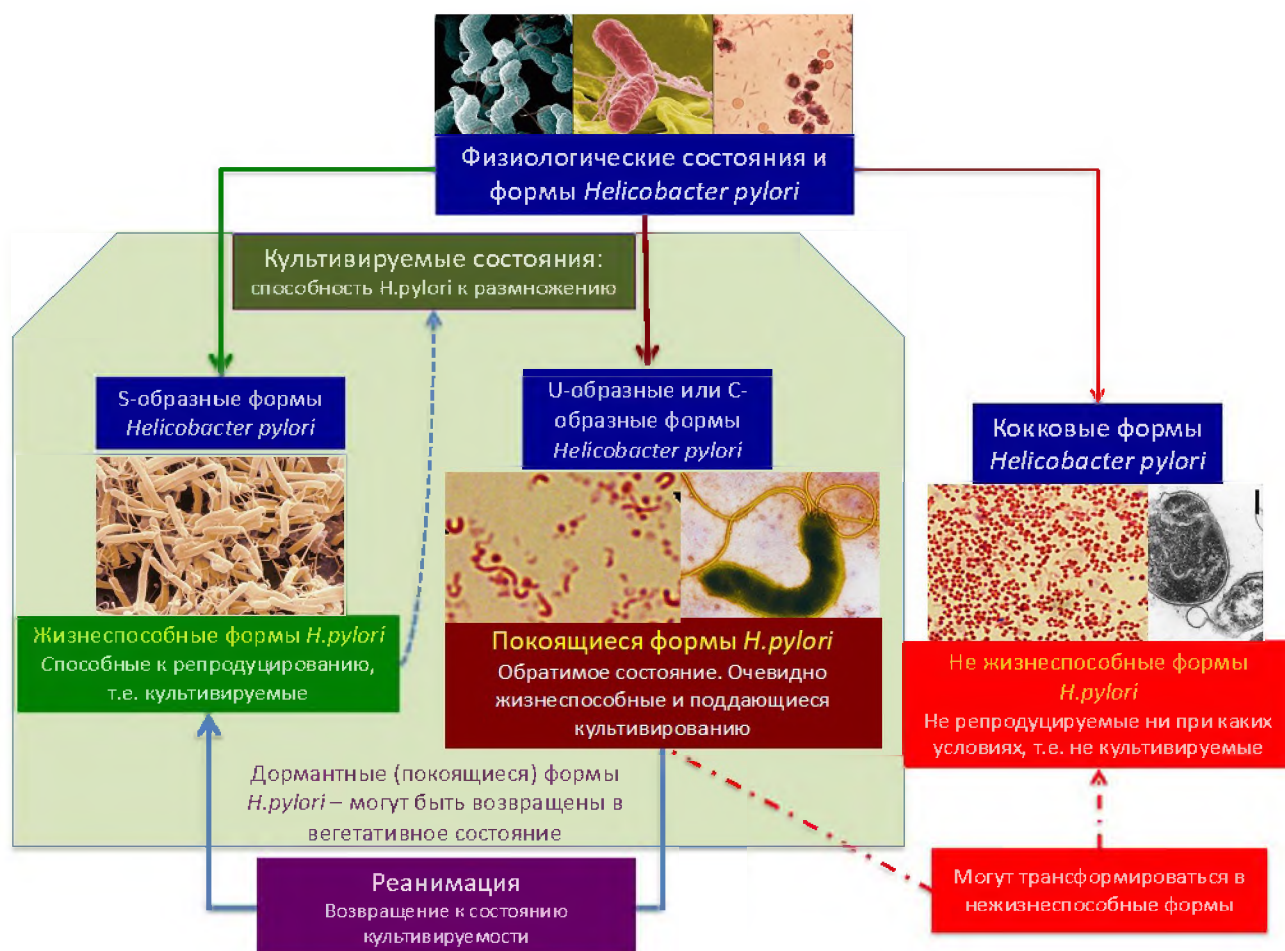


Рисунок 1. Основные физиологические состояния и формы *Helicobacter pylori* [48].

аминокислот, получаемых от организма-хозяина. Микроорганизму свойственна возможность персистенции в организме человека в виде палочковидной, C(U)-образной и кокковой форм [31, 35, 48]. Подобный механизм перехода из одной формы в другую является приспособлением к выживанию в неблагоприятных условиях среды (температурные или pH сдвиги, длительные промежутки между приемами пищи, антибиотикотерапия) [48].

Эпидемиология и пути передачи

Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой распространенности *H. pylori* среди населения: частота обнаружения *H. pylori* колеблется от 35 до 90% представителей популяции в разных регионах [11, 25, 48]. Значительная вариация в показателях зависит от многих факторов, включая социо-экономическое положение страны, возраст, метод обнаружения *H. pylori* и множество других факторов. *H. pylori* обнаруживается у 71.6% населения Италии и у 84.2% исследуемых в Польше. В зависимости от метода выявления в Италии среди 518 пациентов, которым был проведен как 13C-уреазный дыхательный тест,

так и серологическое исследование, 310 пациентов (59.8%) имели положительный результат дыхательного теста, 479 (92.4%) были VacA-позитивными и 369 (71.2%) – CagA-позитивными. Аналогичные показатели для Африки и Азии были распределены в следующем порядке: Эфиопия (72.2%) и Руанда (75.3%), Китай (83.4%), Япония (39.9%) и Тайвань (72.1%). С. Вигисоа и соавт. [11] установили, что наибольшая частота обнаружения НР-позитивных пациентов была выявлена в Африке (70.1%; 95% ДИ 62.6%–77.6%), Южной Америке (69.4%; 95% ДИ 63.9%–74.9%) и Западной Азии (66.6%; 95% ДИ 56.1%–77.0%). Регионами с наименьшей встречаемостью была Океания (24.4%; 95% ДИ 18.5%–30.4%), Западная Европа (34.3%; 95% ДИ 31.3%–37.2%) и Северная Америка (37.1%; 95% ДИ 32.3%–41.9%). В России распространенность *H. pylori* у детей в возрасте 5–10 лет составляет 29%, в возрасте 11–14 лет – 50%, а у взрослых – 70–92% [7].

Вплоть до настоящего момента не известен главный путь передачи *H. pylori*. Наиболее часто инфицирование происходит от человека к челове-

ку, при этом такой обобщённый механизм можно подразделить на вертикальный, то есть передача возбудителя внутри одной семьи, и горизонтальный (контакт с людьми за пределами семьи или заражение с предметами окружающей среды). В последние годы комплексно изучаются такие возможные пути передачи, как фекально-оральный, оро-оральный, гастро-оральный [11, 43]. *H. pylori* можно выделить из различных биологических жидкостей организма: при использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) возбудитель обнаруживался в зубном налёте, слюне, ткани миндалин, корневых каналах, на слизистой оболочки полости рта (в том числе на поверхности языка) [11]. Отдельное внимание уделяется заражению из окружающей среды, связанным с употреблением воды и пищи, содержащей *H. pylori* [54].

Большинством авторов внутрисемейная передача возбудителя считается преобладающим и наиболее значимым путём передачи. Это мнение подтверждают такие факторы, как наличие близких межличностных контактов в семье, единый социо-экономический статус членов семьи, наличие генетической предрасположенности к персистенции *H. pylori* [50].

Патогенетические свойства *Helicobacter pylori*

Патогенные факторы и их роль в развитии заболеваний

Для выживания в неблагоприятных, гиперацидных условиях желудка *H. pylori* синтезирует ряд патогенных факторов, которые способствуют как улучшению условий для жизнедеятельности

в кислой среде, так и оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку желудка.

С момента попадания в желудок организма хозяина *H. pylori* использует уреазную активность для нейтрализации соляной кислоты, которая является одним из факторов неспецифической защиты и обладает выраженным противомикробным действием. Регуляция синтеза уреазы кодируется рядом генов, получивших название *urease gene cluster*. Данный комплекс генов включает в себя каталитические единицы (*urea A/B*), кислото-зависимые уреазные каналы (*ureI*), добавочные структурные белки (*ure E-H*) [39].

Интересен тот факт, что синтез уреазы зависит от окружающей бактерию pH: *ureI*-каналы плотно закрыты при pH 7.0 и полностью открыты при pH 5.0. То есть при изменении внешних условий, а именно при повышении кислотности в просвете желудка, *H. pylori* выделяет уреазу, которая гидролизует мочевины до диоксида углерода (CO_2) и аммиака (NH_3), который, в свою очередь, связывается с водой и образует нестойкий гидроксид аммония. Такая последовательность биохимических реакций приводит к защелачиванию среды. Данный механизм преодоления кислотного барьера является чрезвычайно важным для выживания бактерии наряду со спиралевидной формой, гладкой клеточной стенкой и винтообразными движениями (Рис. 2). Уреазо-негативные бактерии были неспособны колонизировать слизистую оболочку желудка гнотобиотических свинок.

Другим важным патогенетическим фактором, способствующим продвижению бактерии в на-

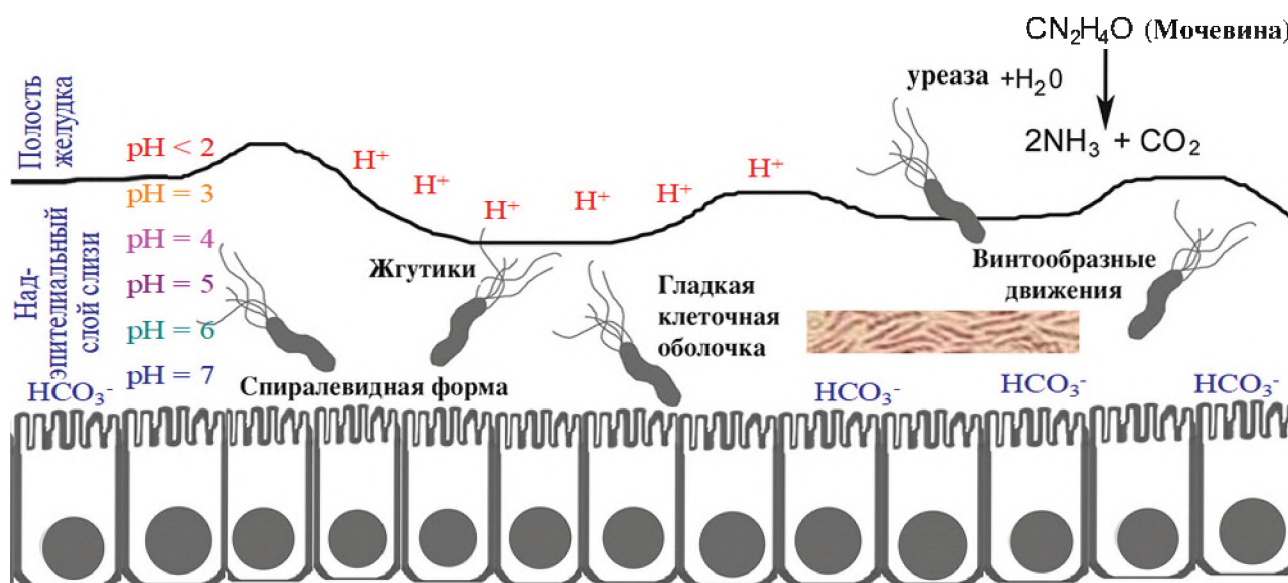


Рисунок 2. Факторы, способствующие обсеменению *H. pylori* надэпителиального слоя слизистой оболочки желудка

правлении к желудочному эпителию, является её подвижность, которая обеспечивается благодаря наличию 4-7 подвижных жгутиков, покрытых мембраноподобным чехлом. Жгутик представляет собой сложный орган, который состоит из нескольких видов белковых субъединиц и включает в свой состав базальное тело, крюк и филаменту [22]. Различают несколько видов подвижности, обеспечиваемой наличием жгутиков: «плавающая» – swimming motility, «скользящая» – spreading motility и «ползающая» – swarming motility [22]. Было показано, что, наряду с уреазной активностью, жгутиковая подвижность является обязательным фактором колонизации слизистой оболочки желудка [23]. Демонстрируется исключительная значимость жгутиков в формировании микробных биопленок на поверхности слизистой оболочки желудка [24].

Ключевым этапом колонизации, определяющим весь комплекс процессов желудочной персистенции *H. pylori*, является процесс адгезии. В литературе описываются такие молекулы адгезии (белки наружной мембраны), как BabA (blood-antigen binding protein A), SabA (sialic acid-binding adhesin), NAP (neutrophil-activating protein), Hsp60 (heat shock protein 60), AlpA and AlpB (adherence-associated proteins A, B), HopZ (*H. pylori* outer membrane protein Z) и LabA (lactiNAc-binding adhesin) [13,30,40]. Среди ключевых факторов колонизации отдельно можно выделить и патогенные факторы (цитотоксины), которые оказывают непосредственное повреждающее действие на эпителий слизистой оболочки желудка: CagA (cytotoxin-associated gene A product), VacA (vacuolation associated gene A toxin), гаммаглутамилтрансфераза (γ -glutamine transferase) [13].

CagA является высокоантигенным белком с молекулярной массой 120-145 кДа [9]. Лocus гена, отвечающего за синтез CagA и T4SS, имеет название cag pathogenicity island (cag PAI) [13]. Своё действие CagA реализует внутриклеточно посредством T4SS-каналов (epithelial cells via type-IV secretory system): T4SS образует шприцеподобную структуру, через которую молекула CagA проникает в эпителиоцит организма-хозяина [30]. После транслокации внутрь клетки CagA подвергается процессу фосфорилирования на внутренней стороне цитоплазматической мембраны эпителиоцита и, таким образом, приобретает биохимическую активность [37]. Экспериментально было установлено, что у мышей с компетентным к фосфорилированию CagA развивались такие онкологические пато-

логии, как гастроинтестинальная аденокарцинома, миелоидная лейкемия и В-клеточная лимфома. При этом у форм, резистентных к фосфорилированию, такие патогенные процессы не наблюдались. Основным патогенетическим эффектом CagA является усиление митотической активности клеток эпителия желудка, что способствует малигнизации при условии длительной персистенции микроба [37].

VacA представляет собой белок с молекулярной массой 88 кДа, состоящий из двух субъединиц (p33 и p55) и обладающий множественными патогенетическими эффектами [37]. После интернализации белка происходит образование крупных пор в цитоплазматической мембране клеток желудочного эпителия, что делает клетки более восприимчивыми к действию бактериальной уреазы. Помимо этого, запуск каскада биохимических реакций способствует накоплению крупных вакуолей внутри клеток, что приводит к функциональной неполноценности эпителиоцитов. Через систему внутриклеточных транспортеров VacA может попадать в митохондрии, где он нарушает целостность внутренней митохондриальной мембраны. Это приводит к падению митохондриального трансмембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) с последующим выделением цитохрома C и активацией проапоптотического белка Bax (Bcl-2 associated X protein). VacA участвует в избегании выраженного иммунного ответа на внедрение инфекта [8]. Это обеспечивается как за счёт снижения активации Т-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки, так и за счёт нарушения процесса аутофагии [37].

Иммунный ответ на внедрение H. pylori

С момента попадания в организм человека *H. pylori* находится под постоянным контролем иммунной системы. Как известно, маркером развивающегося иммунного ответа является воспалительная реакция. В случае персистенции *H. pylori* очаг воспаления в первую очередь затрагивает клетки эпителия желудка, при этом в реализации воспалительной реакции принимают участие нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, мигрирующие к очагу инфекции по системному кровотоку.

Контакт дендритных клеток с антигенными детерминантами *H. pylori* приводит к аутокринной активации пула незрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Th1-лимфоциты посредством продукции интерлейкина 12 (IL-12) [26, 34]. Именно Th1-лимфоциты

являются главными эффекторными клетками воспаления на внедрение *H. pylori* [26,34]. Помимо этого, в иммунном ответе задействованы такие провоспалительные факторы, как IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), гамма-интерферон (IFN- γ) [26, 34].

Начальный клеточный иммунный ответ направлен на полную эрадикацию инфекционного агента. Однако экспериментально показано, что VacA способен оказывать иммуносупрессивное действие на клетки иммунной системы посредством ингибирования выработки IL-23 дендритными клетками [8]. Кроме того, вырабатываемые *H. pylori* HspBs (heat shock proteins B) способны тормозить пролиферацию эффекторных Th1-клеток, при этом повышая активность Т-регуляторных клеток (Treg cells), обладающих иммуносупрессивным действием [26, 34].

Неочевидным является взаимодействие *H. pylori* с Th2-лимфоцитами. Считается, что из-за активации Th1-клеточного звена иммунитета Th2-путь дифференцировки незрелых лимфоцитов не играет существенной роли в реализации иммунного ответа [26,34]. При этом доказано, что уровень иммуноглобулинов класса G (IgG) является достоверным показателем хеликобактерной персистенции. У инфицированных людей Th2-лимфоцитарный иммунный ответ индуцирует продукцию IgG1, в то время как Th1-лимфоцитарный способствует значительному увеличению общего уровня IgG2 посредством продукции IL-2 и IFN- γ . У НР-положительных пациентов титры IgG2 выше, чем титры IgG1, особенно у пациентов с клиническими проявлениями язвенной болезни [26,34].

Таким образом, персистенция *H. pylori* в организме человека сопровождается выраженным иммунным ответом в ответ на внедрение бактерии, который в дальнейшем сменяется иммунной толерантностью. Данный факт может свидетельствовать о симбиотическом характере взаимоотношений между *H. pylori* и организмом-хозяина.

Заболевания, связанные с H. pylori

Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют утверждать, что персистенция *H. pylori* в желудке связана с развитием таких гастроудоденальных патологий, как хронический гастрит, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома желудка, экстранодальная лимфома маргинальной зоны, или MALT-лимфома [38]. Данные последних лет показывают статистически достоверную связь между обнаружением *H.*

pylori и развитием рака поджелудочной железы [18].

Вероятность развития симптомов гастроинтестинального заболевания зависит от выраженности патогенных свойств персистирующего штамма, генетических особенностей организма-хозяина, средовых факторов и характера питания [41]. Исследователи делают акцент на том факте, что персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка находится под постоянным контролем иммунной системы, в результате чего патогенные свойства *H. pylori* и, как следствие, симптомы заболевания, проявляются при наличии благоприятных факторов. Помимо этого, всё большее внимание уделяется значимости *H. pylori* в патогенезе экстрагастральных патологий. Так, активно обсуждается роль микроорганизма в развитии ряда неврологических, кардиоваскулярных, гематологических, дерматологических и группы метаболических заболеваний [2, 3, 21, 41]. Результаты имеющихся работ, безусловно, достаточно противоречивы и требуют более тщательного изучения.

Хроническая хеликобактерная инфекция является предиктором возможного развития ишемических поражений головного мозга. Опубликованы работы, свидетельствующие о наличии связи между обнаружением *H. pylori* и развитием болезни Альцгеймера [20]. Н.К. Huang и соавт. [27] смогли установить, что в группе НР-положительных пациентов риск развития болезни Паркинсона достоверно выше, чем в группе НР-негативных (отношение шансов – ОШ 2.29 при 95% при ДИ от 1.44 до 3.66; $p < 0.001$).

Накоплен небольшой опыт в изучении влияния *H. pylori* на развитие кардиоваскулярных заболеваний. Некоторые работы подтверждают достоверную связь между обнаружением *H. pylori*, развитием атеросклеротического поражения сосудов и, как следствие, более высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [32]. А. Jukic и соавт. [32] установили, что НР-позитивные пациенты чаще страдали артериальной гипертензией ($p=0.014$), имели более высокие значения систолического ($p=0.043$) и диастолического артериального давления ($p=0.005$), а также повышенный уровень триглицеридов плазмы ($p=0.013$) и низкий уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности ($p=0.01$). При этом достоверной разницы по тяжести течения заболевания между двумя группами обнаружено не было.

Рассматриваются гипотезы, касающиеся механизмов развития эндотелиальной дисфункции при

хеликобактерной инфекции. Согласно некоторым из них, патофизиологические изменения микроциркуляторного русла развиваются вследствие вторичного повышения уровня гомоцистеина: *H. pylori* вызывает мальабсорбцию витамина B_{12} и фолиевой кислоты, в результате чего происходит повышение уровня гомоцистеина, который негативно влияет на эндотелий [12]. Также активному изучению подлежит теория цитокин-индуцированного повреждения сосудистой стенки, что, в свою очередь, является начальным этапом атеросклеротических изменений. У НР-положительных *CagA*-позитивных пациентов с кардиальным синдромом Х обнаруживались повышенные уровни IL-1, TNF- α . Согласно экспериментальным данным М. de Jesus Souza и соавт. [16] уреазы является мощным стимулом выработки активных свободных радикалов и оксида азота клетками эндотелия, что также приводит к усиленной выработке провоспалительного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa B), активации и чрезмерной экспрессии циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), гемоксигеназы, IL-1 β , молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1). Подобные изменения профиля провоспалительных молекул, установленные экспериментально, могут косвенно указывать на возможные патогенетические особенности хеликобактерного поражения сосудистого русла.

Активно изучается связь хеликобактерной инфекции с дерматологическими заболеваниями. По данным М. Yu и соавт. [53] среди 1038 представителей опытной группы (пациенты с установленным диагнозом псориаза) частота обнаружения *H. pylori* составила 49.5%, в то время как в группе контроля (703 человека) аналогичный показатель был 38.8% (ОШ 1.70; 95% ДИ 1.15–2.52, $p=0.008$). Среди 300 пациентов с псориазом и 150 представителей группы контроля (здоровые люди) *H. pylori* был выявлен у 184 (61.3%) пациентов с псориазом и у 89 пациентов (59.3%) – из контрольной группы. При этом было отмечено, что тяжесть заболевания по индексу распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) была значительно выше у НР-положительных пациентов. Помимо псориаза, в литературе имеется большое количество работ, посвященных обнаружению *H. pylori* у пациентов с красным плоским лишаем, частоткой, розацеа, синдромом Свита, пурпурой Шенлейн-Геноха.

Следует отметить влияние фирм производителей антибактериальных препаратов на повышенное

внимание к патогенным свойствам *H. pylori* и массовой (программной) эрадикационной терапии [36].

Так ли всё однозначно?

Редкое развитие симптомов при высокой встречаемости в популяции

После открытий, сделанных R. Warren и B.J. Marshall, концепция патогенеза и схем терапии язвенной болезни (ЯБ) свелась преимущественно к идентификации и эрадикации *H. pylori*. На настоящее время известно, что встречаемость хеликобактера среди представителей здорового населения высокая (около 50% среди общемировой популяции и более 70% в развивающихся странах) [35]. *H. pylori* приобретается в детстве и персистирует в организме-хозяине в течение жизни. Таким образом, хеликобактером инфицирована большая часть мировой популяции, при этом в большинстве случаев наблюдается отсутствие клинической симптоматики при латентном характере персистенции [36].

По данным Я.С. Циммермана [7] среди людей, инфицированных *H. pylori*, различные заболевания развиваются менее, чем у 1%, а около 70% людей, у которых обнаруживают *H. pylori*, являются здоровыми бактерионосителями. Согласно имеющимся данным только у 5-10% инфицированных развиваются симптомы гастрита или язвенные поражения желудка и двенадциперстной кишки. Более того, частота обнаружения НР-инфекции у пациентов с установленным диагнозом пептической язвы не отличается от частоты обнаружения *H. pylori* в общей популяции. Также авторы отмечают, что в 20-50% случаев ЯБ не удаётся определить главенствующий этиологический фактор развития язвенного поражения, то есть имеет место идиопатическая форма ЯБ (*Helicobacter pylori* negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcer/NSAIDs). По утверждению С.В. Сидоренко [5] представленные факты являются весомым аргументом, опровергающим ведущую роль *H. pylori* в развитии гастродуоденальных заболеваний. Широкое распространение НР-инфекции среди лиц без признаков патологии и низкий уровень заболеваемости на фоне хронической колонизации слизистой оболочки желудка ясно указывают на то, что *H. pylori* является скорее условно-патогенным или латентным патогеном, чем истинно патогенной бактерией.

Представленные данные свидетельствуют о том, что инфекционная теория хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка представляется скорее как исключение из правила. Тяжесть

течения хронического гастрита и/или язвенной болезни, по-видимому, напрямую связана с другими этиологическими факторами, наряду с плотностью обсеменения *H. pylori*.

H. pylori и язвенная болезнь (ЯБ)

Язвенная болезнь – это хроническое заболевание мультифакториального генеза, характеризующееся нарушением баланса между агрессивными компонентами желудочно-дуоденального содержимого и защитными механизмами слизистой оболочки желудка. Значительную роль в патофизиологических изменениях, характерных для ЯБ, играют такие важные составляющие, как наследственная предрасположенность, психоэмоциональные и психосоциальные стрессовые воздействия, вегетативная дисфункция, местные патогенетические воздействия (кислотность желудочного содержимого), иммунодефицитное состояние, оксидативный стресс, курение, чрезмерное употребление алкоголя, приём стероидных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств. Развитие язвенной патологии зависит от комплексного влияния и/или сочетания как экзо-, так и эндогенных факторов. Помимо описанных выше экзогенных факторов, важнейшими эндогенными компонентами ульцерогенеза являются: уровень и адекватное функционирование энтеритических гормонов (гастрин, соматостатин), генетические предрасполагающие факторы (количество париетальных клеток, базальный уровень желудочной секреции соляной кислоты, дефекты секреции бикарбонатов). Подобные наблюдения показывают, что наличие НР-инфекции может являться лишь одним (но далеко не единственным) компонентом в генезе язвенных расстройств.

Не стоит также забывать и тот факт, что в случае хеликобактерной этиологии вероятность развития патологии зависит от генотипа *H. pylori*: у пациентов с подтверждённым диагнозом ЯБ определяются *vacA*-положительные и *cagA*-положительные генотипы. При этом известно, что генотипы, содержащие *vacA* ген, составляют не более 60% от всех обнаруживаемых форм хеликобактера [30].

Кроме НР-ассоциированных язв, в современной классификации выделяют язвы опухолевого происхождения, язвенные поражения при синдроме Золлингера-Эллисона, болезни Крона, эозинофильном гастродуодените, радиационном повреждении, вирусных инфекциях (цитомегаловирусная или герпесвирусная инфекция у иммунокомпромети-

рованных пациентов). Отдельное место занимает идиопатические формы язвенной болезни.

Интересно, что эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют прогрессирующее увеличение идиопатических форм ЯБ при снижении глобальной распространённости НР-инфекции [19]. Индийские исследователи показали, что 45.9% случаев пептических язв желудка и 29.6% язв двенадцатиперстной кишки были идиопатическими (не были связаны ни с обнаружением *H. pylori*, ни с наличием приёма стероидов/НПВС в анамнезе).

В работе Т.М. Reshetnyak и соавт. [47] представлены данные о роли *H. pylori* и лекарственных препаратов в развитии повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС). У пациентов с СКВ и АФС при эндоскопическом исследовании выявлялись следующие изменения СОЖ: антральный гастрит – у 82.4%, эрозии – у 24.7%, геморрагии – у 8.2%, пангастрит – у 8.2% пациентов. При этом частота обнаружения *H. pylori* у пациентов с СКВ и АФС соответствовала идентификации *H. pylori* в общей популяции. По данным авторов у обследованных пациентов отсутствовала прямая корреляционная зависимость между выявленными изменениями в слизистой оболочке желудка и инфицированием *H. pylori*. Описанные данные демонстрируют, что повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, имеющиеся при этих заболеваниях, не имеют четкой и достоверной взаимосвязи с обнаружением *H. pylori*, но при этом прослеживается значимая взаимосвязь между повреждением СОЖ и приемом глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Имеются данные, свидетельствующие о более благоприятном течении НР-ассоциированных язв по сравнению с другими диагностируемыми формами. Т. Kanno и соавт. [33] установили, что среди 382 обследованных лиц с диагнозом ЯБ пациенты с подтверждённым диагнозом НР-положительной язвы имели статистически значимое увеличение темпов заживления. В проведённом исследовании все пациенты были поделены на 4 группы: 1) группа пациентов с подтвержденной *H. pylori*-инфекцией; 2) пациенты с подтвержденной *H. pylori*-инфекцией и приемом НПВС в анамнезе; 3) группа пациентов с приемом НПВС в анамнезе без идентификации *H. pylori*; 4) группа пациентов

с идиопатическими язвами. Оценивались такие показатели, как темпы заживления за 3 месяца, ход лечения, частота рецидивов. В соответствии с представленными данными, показатели темпов заживления были распределены следующим образом: 95.0%, 94.9%, 73.3% и 77.4%, соответственно. При этом для идиопатических форм данный показатель статистически значимо отличался от группы пациентов с подтвержденной *H. pylori*-инфекцией ($p < 0.01$). Частота рецидивов в группе идиопатических форм также была значимо выше: 13.9% в группе №4 и 2.1% в группе №1 ($p < 0.01$). Оценка по методу Каплана-Майера также показала статистически значимую разницу показателей в этих группах: совокупная частота рецидивов заболевания в группе №4 была значительно выше, чем в группе №1 ($p = 0.015$).

R.K. Rasane и соавт. [44] продемонстрировали, что пациенты с НР-отрицательными формами ЯБ имели более выраженную тяжесть течения заболевания и более негативный прогноз, чем лица с НР-ассоциированными формами. Так, показатель уровня альбумина в НР-негативной (НРN) группе был выше, чем в НР-позитивной группе (НРP): 3.86–0.91 против 2.97–0.96, $p = 0.0001$. Такая же закономерность отмечалась в оценке состояния пациентов при поступлении в клинику: в НРН группе показатели по классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA) и индексу коморбидности Чарлсона были значимо выше по сравнению с НРP группой: 3.11–0.85 против 2.60–0.73; $p = 0.005$ и 4.81–2.74 против 2.98–2.71; $p = 0.004$. Отмечались достоверные различия и в таких показателях, как длительность госпитализации (20.20–13.82 против 8.48–7.24; $p = 0.0001$) и повторная госпитализация в течение 30 дней с момента выписки (11; 29.73% против 5; 11.91%; $p = 0.049$).

Многообразие причин, приводящих к развитию язвенного процесса, позволяет рассматривать ЯБ как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. На момент открытия *H. pylori* существовало множество теорий развития ЯБ: сосудистая, воспалительно-гастритическая, аллергическая, гормональная, теория первичности моторных нарушений, кортико-висцеральная, нейрогенная, психосоматическая, ацидопептическая. Каждая из них заслуживает внимания, так как отражает одну из граней этой сложной проблемы. Представленные выше данные свидетельствуют о том, что у людей, предрасположенных к данной патологии, появление инфекционной теории стало

важным и существенным дополнением к уже имеющимся этиологическим факторам. И не во всех случаях, а только при определенном состоянии макроорганизма, *H. pylori* становится патогеном и является дополнительной причиной развития хронического гастрита, язвенной болезни и даже рака желудка.

H. pylori и рак желудка (РЖ)

Рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, у НР-инфицированных людей РЖ развивается в 1,4–4,2 раза чаще, чем в общей популяции [6]. При этом следует отметить, что РЖ развивается только в 1–2% случаев при частоте колонизации желудка хеликобактером более 50% населения в мире [7]. А среди населения Индии и Африки, где инфицированность населения *H. pylori* достигает 90–95%, РЖ диагностируют значительно реже, чем в Западной Европе и США, где распространенность *H. pylori* не превышает 35–50%.

Канцерогенный потенциал *H. pylori* достаточно неоднозначен: было установлено, что токсины *H. pylori* не обладают прямым мутагенным действием на клетки желудочного эпителия. К настоящему времени патогенные факторы *H. pylori* описаны достаточно подробно, однако наличие или отсутствие этих факторов не имеет главенствующей роли в развитии гастроинтестинальных патологий [35]. Помимо этого, имеются данные, что хеликобактерная персистенция повышает риск развития только дистального (пилороантрального) рака желудка (РЖ), а проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с *H. pylori*. Более того, колонизация *H. pylori* антрума желудка, особенно их *cagA*-положительными штаммами, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ и рака нижней трети пищевода, выполняя протективную функцию [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Ф. Роккас [4] назвал неясным эпидемиологическим парадоксом взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и последующим развитием РЖ.

M.J. Blaser [14] высказал мнение, что существует некий баланс между отрицательным и положительным действием *H. pylori* на человека. Некоторые авторы полагают, что *H. pylori* проявляет свою патогенность путем экспрессии ответствующих генов в той степени, насколько позволяет иммунный ответ макроорганизма [14]. Таким образом, микро- и макроорганизм создают строго сбалансированную систему, нарушения в которой приводят к развитию клинически выра-

женной патологии и определяют прогноз заболевания [1,14]. В большинстве случаев длительно персистирующая хеликобактерная инфекция вызывает хронический гастрит, в то время как у некоторых пациентов развивается ЯБ и РЖ. По этой причине *H. pylori* можно рассматривать лишь в качестве фактора риска для развития и прогрессирования ЯБ и РЖ [36].

На основании установленных положений *H. pylori* относят к группе исключительно патогенных бактерий. Однако, на наш взгляд, более правильный подход подразумевает проведение специфического лечения только тем пациентам, у которых имеется повышенный риск развития рака желудка. Также в качестве перспективного направления можно рассматривать разработку программ ранней диагностики рака желудка без проведения массовой эрадикационной терапии, направленной на полное уничтожение микроорганизма, который может быть важным компонентом микробиоты желудка у молодых людей [35].

Потенциально положительная роль *H. pylori*

***H. pylori* и бронхиальная астма (БА)**

В литературе последних лет имеется достаточно работ, результаты которых свидетельствуют о наличии обратной корреляции между персистенцией *H. pylori* и выявлением случаев БА [17,29,42,51]. Обнаружение *H. pylori* у пациентов молодого и среднего возраста имеет обратную корреляцию не только с БА, но и другими атопическими патологиями (такими, как дерматит, атопическая сыпь, экзема). Исследователями была обнаружена сильная обратная связь между обнаружением *H. pylori* и ранним развитием астмы (у детей моложе 5 лет): ОШ 0.58; 95% ДИ 0.38–0.88. Статистически значимой была и разница по текущему статусу пациентов: у пациентов с обнаруженной НР-инфекцией БА наблюдалась реже ($p=0.03$). Результаты работы N. Elias и соавт. [17] показали, что серопозитивными по IgG оказались 25% детей в опытной группе и 40% в группе контроля, $p=0.03$ (возраст детей колебался от 4.8 до 17.3 лет). Интересно, что *sa*gA IgG серопозитивность была связана с низким риском развития бронхиальной астмы (скорректированное ОШ 0.30; 95% ДИ 0.10–0.87). Однако для *sa*gA-негативной серологии такой закономерности найдено не было (скорректированное ОШ 0.64; 95% ДИ 0.30–1.37). Как и в предыдущей работе, дети, которые были НР-позитивными, имели более низкую вероятность развития БА (скорректированное ОШ 0.29; 95%

ДИ 0.10–0.82), чем НР-негативные дети. Коллегам из Греции удалось выяснить, что у детей (средний возраст 8.6 ± 4.5 лет) с симптомами БА частота обнаружения *H. pylori* составила 11.1%, в то время как у аналогичной по возрасту группе контроля без симптомов бронхообструкции данный показатель составил 29.6% (ОШ 0.1; 95% ДИ 0.039–0.305, $p=0.026$) [14]. Согласно исследованиям механизма антиатопического действия *H. pylori*, иммунотолерантность может приобретаться за счёт постоянного реагирования иммунной системы на наличие бактериальной γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и вакуолизирующего цитотоксина А (VacA). При этом происходит постепенное созревание дендритных клеток и более точечное взаимодействие с Т-reg клетками, что способствует более целенаправленной аутоактивации пула лимфоцитов на различные антигены. Подобные механизмы в конечном итоге приводят к наличию иммунотолерантности к неопасным антигенам (аллергенам). Также особенного внимания заслуживает факт, что изогенные мутанты *H. pylori*, у которых данные ферменты отсутствовали, были неспособны полноценно участвовать в созревании дендритных клеток.

S.K. Pachathundikandi и соавт. [45] связывают явление толерантности со способностью антигенов *H. pylori* активировать инфламасомы и стимулировать выработку таких цитокинов, как IL-1b и IL-18. Авторы утверждают, что подобная цитокиновая регуляция способствует уменьшению гиперреактивности иммунной системы и, как следствие, предотвращает развитие как бронхиальной астмы, так и воспалительных заболеваний кишечника.

***H. pylori* и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)**

Наличие отрицательной связи между персистенцией хеликобактера и развитием воспалительных заболеваний кишечника также изучается длительное время. Подразумевается, что персистенция *H. pylori* может являться защитным механизмом от развития ВЗК. Несколько крупных метаанализов пришли к заключению, что риск развития ВЗК выше у НР-отрицательных пациентов [49,52].

X.W. Wu и соавт. [52] показали, что только 24.9% пациентов с ВЗК были НР-позитивными, в то время как в контрольной группе (здоровые лица) аналогичный показатель составил 48.3%. Коэффициент совокупного риска для инфекции *H. pylori* у пациентов с ВЗК составил 0.48 (95% ДИ 0.43–0.54; $p<0.001$). Похожие результаты были получены и в работе T. Rokkas и соавт. [49]: 26.5%

(95% ДИ 25.2–27.8) пациентов с подтвержденным диагнозом ВЗК были НР-позитивными, в контрольной группе данный показатель составил 44.7% (95% ДИ 43.3–46.1).

H. pylori и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Помимо влияния НР-инфекции на развитие atopических реакций, значительное внимание уделяется обнаружению *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ. Остаётся ряд спорных моментов в вопросе о том, как проведение эрадикационной терапии влияет на развитие или прогрессирование симптомов ГЭРБ. Имеющиеся литературные данные достаточно противоречивы и не дают общего понимания проблемы.

Ряд авторов в своих работах доказывают, что нет достоверной разницы между НР-положительными и НР-негативными пациентами и развитием у них симптомов ГЭРБ [10, 44]. Так, S. Vog и соавт. [10] на основании проведённого исследования пришли к выводу, что обнаружение *H. pylori* никак не влияет ни на развитие симптомов ГЭРБ, ни на тяжесть течения заболевания. Частота обнаружения *H. pylori* составила 77.1% у бессимптомных пациентов против 71.4% у пациентов с ГЭРБ ($\chi^2 = 2.6$, $p=0.27$).

В то же время описаны и обратные случаи. Результаты метаанализа Y. Zhao и соавт. [55] демонстрируют, что эрадикационная терапия может приводить к возникновению эрозивных форм ГЭРБ: ОШ развития эрозивной формы ГЭРБ после проведенной эрадикации составил 1.67 (95% ДИ 1.12–2.48, $p=0.01$). ОШ развития симптомов ГЭРБ после проведенной эрадикации по сравнению с контрольной группой составил 1.04 (95% ДИ 0.84–1.29, $p=0.71$). Также было обнаружено, что тяжесть эзофагита обратно коррелировала с обнаружением *H. pylori*. Предполагается, что уреазная активность *H. pylori* способствует нейтрализации кислотности желудка и, следовательно, снижает риск развития ГЭРБ.

Таким образом, к настоящему моменту опубликовано достаточно исследований, показывающих возможное положительное действие *H. pylori* на организм человека. В связи с этим *H. pylori* у основной массы бактерионосителей, вероятно, можно отнести к бактериям, колонизирующим человеческий организм и составляющих популяцию бактерий-комменсалов, которые используют организм-хозяина для своей жизнедеятельности, но не проявляют своих патогенных свойств (вследствие персистенции под строгим контролем иммунной

системы). Для подобных взаимоотношений бактерий-комменсалов с человеком характерны коэволюция, коадаптация и взаимозависимость [1]. Учитывая иммунотолерантность *H. pylori* на фоне длительной персистенции в организме хозяина, микроорганизм можно рассматривать и в качестве симбионта [7].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о наличии явной неоднозначности проблемы изучения механизмов ульцерогенеза, роли *H. pylori* в процессах язвообразования и канцерогенеза. Исходя из этого, тактика ведения таких пациентов в лечебном учреждении является чрезвычайно трудной задачей для клиницистов. Очевидно, что для полноценного понимания механизмов воспалительных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки необходим более тщательный подход с учетом инфекционных и неинфекционных, экзогенных и эндогенных факторов, а также оценки патогенных и положительных влияний *H. pylori* на процессы жизнедеятельности организма человека. Учитывая активные дискуссии по поводу полной массовой эрадикации *H. pylori* у представителей популяции, критически важно оценивать роль и функции человеческого микробиома. На настоящее время отсутствуют попытки эрадикационной терапии известных представителей микробиома (по причине крайне важных функций микробиоты в поддержании нормального гомеостаза). Именно поэтому S.D. Malnick и соавт. [36] предполагают, что аналогичную тактику необходимо выбрать и по отношению к *H. pylori*.

Учитывая все большее число публикаций о потенциально положительном влиянии микроорганизма на организм человека, не исключено, что *H. pylori* представляет собой одну из бактерий здорового микробиома для большей части человеческой популяции. Между человеком и микробами-комменсалами существует система сложных биологических взаимоотношений, которая активно изучается в настоящее время. Чтобы лучше понять мутуалистическую (от лат. *mutual* «взаимный») роль *H. pylori* в когортах с низким риском развития НР-ассоциированных заболеваний, необходимо проводить дополнительные исследования для качественной и количественной оценки его пользы или вреда для организма здорового человека.

Проявление патогенных свойств *H. pylori*, характерное для меньшей части человеческой популяции и имеющей генетическую предрасположенность к развитию гастроинтестинальных

заболеваний, требует переоценки имеющихся данных по НР-инфекции. Метод «test and treat» по отношению к *H. pylori* не является единственным решением проблемы заболеваний ЖКТ [36]. Возможно, более корректным способом является индивидуализированный подход к пациенту в зависимости от эндемичного по *H. pylori* региону, наличия гастроинтестинальной патологии у родственников или невозможности исключения немодифицируемых факторов риска. Поэтому, наиболее правильным подходом будет рассматривать хеликобактерную персистенцию с учётом возможной положительной роли бактерии в организме и, следовательно, проводить эрадикационную терапию более индивидуализированно, с позиции оценки дополнительных факторов риска. Ответы на подобные рассуждения должны быть получены в ходе дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Blaser M.J., Falkow S. Исчезающая микробиота. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(4):7-16. [Blaser M.J., Falkow S. Disappearing microbiota. Clin Pharmacol Ther. 2014;4:7-16 (In Russ.)]
- Герман С.В., Бобровницкий И.П. Новые аспекты пилорической хеликобактерной инфекции: связь с метаболическими нарушениями. Терапевтический архив. 2017;89(10):102-107. [German S.V., Bobrovnikitsky I.P. New aspects of Helicobacter pylori infection: Association with metabolic disturbances. Ter Arkh. 2017;89(10):102-107 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178910102-107
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции Helicobacter pylori. Клиническая медицина. 2013;91(8):4-12. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Grechushnikov V.B., Korovina T.I. Clinical significance of Helicobacter pylori infection. Clinical Medicine. 2013; 91(8): 4-12 (In Russ.)]
- Роккас Ф. Инфекция Helicobacter pylori, как фактор риска рака желудка: современные доказательства. Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2002;3:66-70. [Rokkas F. Helicobacter pylori infection as risk factor of a carcinoma of the stomach: current evidence. Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2002;3:66-70 (in Russ.)]
- Сидоренко С.В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых Helicobacter pylori. В кн.: Инфекции в амбулаторной практике. М., 2002:125-140. [Sidorenko S.V. Diagnosis and treatment of infections caused by Helicobacter pylori. In: Infections in outpatient practice. M., 2002:125-40 (In Russ.)]
- Циммерман Я.С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. Вестн хир гастроэнтерол. 2011;2:77-88. [Tsimmerman Ya.S. Gastric cancers: a modern approach to the problem. Vestnik chirurgicheskoy gastroenterologii. 2011;2:77-88 (in Russ.)]
- Циммерман Я.С. Критический анализ концепции о ведущей роли Helicobacter pylori инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний. Клин фармакол тер. 2019;28(2):19-27. [Tsimmerman Ya.S. Critical analysis of the Helicobacter pylori-infection leading role in the development of gastroduodenal diseases. Clin pharmacol ther. 2019;28(2):19-27 (In Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-19-27
- Altobelli A., Bauer M., Velez K., Cover T.L., Müller A. Helicobacter pylori VacA Targets Myeloid Cells in the Gastric Lamina Propria To Promote Peripherally Induced Regulatory T-Cell Differentiation and Persistent Infection. mBio. 2019;10(2):e00261-19. DOI: 10.1128/mBio.00261-19
- Ansari S., Yamaoka Y. Survival of Helicobacter pylori in gastric acidic territory. Helicobacter. 2017;22(4):10.1111/hel.12386. DOI: 10.1111/hel.12386
- Bor S., Kitapcioglu G., Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2017;23(3):525-532. DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.525
- Buruco C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017;22(1 Suppl.). DOI: 10.1111/hel.12403
- Cárdenas V.M., Boller F., Román G.C. Helicobacter pylori, Vascular Risk Factors and Cognition in U.S. Older Adults. Brain Sci. 2019;9(12):370. DOI: 10.3390/brainsci9120370
- Chang W.L., Yeh Y.C., Sheu B.S. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed Sci. 2018;25(1):68. DOI: 10.1186/s12929-018-0466-9
- Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease. Gastroenterology. 2009;136(6):1863-1873. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.073
- Crowe S.E. Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med. 2019;380:1158-1165. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945
- de Jesus Souza M., de Moraes J.A., Da Silva V.N., Helal-Neto E., Uberty A.F., Scopel-Guerra A., et al. Helicobacter pylori urease induces pro-inflammatory effects and differentiation of human endothelial cells: Cellular and molecular mechanism. Helicobacter. 2019;24(3):e12573. DOI: 10.1111/hel.12573
- Elias N., Nasrallah E., Khoury C., Mansour B., Abu Zuher L., Asato V., et al. Associations of Helicobacter pylori seropositivity and gastric inflammation with pediatric asthma. Pediatr Pulmonol. 2020;10.1002/ppul.24905. DOI: 10.1002/ppul.24905

18. Ertz-Archambault N., Keim P., Von Hoff D. Microbiome and pancreatic cancer: A comprehensive topic review of literature. *World J Gastroenterol.* 2017;23(10):1899-1908. DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1899
19. Fernandes Y.C., Bonatto Gda R., Bonatto M.W. Recurrence rate of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer five years or more after successful eradication. *Arq Gastroenterol.* 2016;53(3):152-155. DOI: 10.1590/S0004-28032016000300006
20. Franceschi F., Covino M., Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter.* 2019;24(1 Suppl):e12636. DOI: 10.1111/hel.12636
21. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018;24(29):3204-3221. DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3204
22. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol.* 2017;74(7):863-869. DOI: 10.1007/s00284-017-1256-4
23. Gupta N., Maurya S., Verma H. Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: Host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori*. *J Cell Biochem.* 2019;120(11):18572-18587. DOI: 10.1002/jcb.29201
24. Hathroubi S., Zerebinski J., Ottemann K.M. *Helicobacter pylori* Biofilm Involves a Multigene Stress-Biased Response, Including a Structural Role for Flagella. *mBio.* 2018;30(5):e01973-18. DOI: 10.1128/mBio.01973-1
25. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
26. Hsu W.T., Ho S.Y., Jian T.Y., Huang H.N., Lin Y.L., Chen C.H., et al. *Helicobacter pylori*-derived heat shock protein 60 increases the induction of regulatory T-cells associated with persistent infection. *Microb Pathog.* 2018;119:152-161. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.04.016
27. Huang H.K., Wang J.H., Lei W.Y., Chen C.L., Chang C.Y., Liou L.S. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;47:26-31. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.11.331
28. Hunt R.H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin.* 2017;46(1):121-141. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.009
29. Ierardi E., Losurdo G., Giorgio F., Di Leo A. Might *Helicobacter pylori* play a role in allergic or cross-reaction related disorders?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(8):643-646. DOI: 10.1080/17474124.2020.1780119
30. Javed S., Skoog E.C., Solnick J.V. Impact of *Helicobacter pylori* Virulence Factors on the Host Immune Response and Gastric Pathology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019;421:21-52. DOI: 10.1007/978-3-030-15138-6_2
31. Jemilohun A.C., Otegbayo J.A. *Helicobacter pylori* infection: past, present and future. *Pan Afr Med J.* 2016;23:216. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.216.8852
32. Jukic A., Bozic D., Kardum D., Becic T., Luksic B., Vrsalovic M., et al. *Helicobacter pylori* infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:933-938. DOI: 10.2147/TCRM.S142193
33. Kanno T., Iijima K., Abe Y., Yagi M., Asonuma S., Ohyauchi M., et al. *Helicobacter pylori*-negative and non-steroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers show refractoriness and high recurrence incidence: Multicenter follow-up study of peptic ulcers in Japan. *Dig Endosc.* 2016;28:556-563. DOI: 10.1111/den.12635
34. Lehours P., Ferrero R.L. Review: *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter.* 2019;24(1 Suppl.):e12644. DOI: 10.1111/hel.12644
35. Li J., Perez-Perez G.I. *Helicobacter pylori* the Latent Human Pathogen or an Ancestral Commensal Organism. *Front Microbiol.* 2018;9:609. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00609
36. Liu J., He C., Chen M., Wang Z., Xing C., Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:555. DOI: 10.1186/1471-2334-13-555
37. Maleki Kakelar H., Barzegari A., Dehghani J., Hanifan S., Saeedi N., Barar J., et al. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* in cancer development and impacts of vaccination. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):23-36. DOI: 10.1007/s10120-018-0867-1
38. Malnick S.D., Melzer E., Attali M., Duek G., Yahav J. *Helicobacter pylori*: friend or foe?. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8979-8985. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8979
39. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Acid-regulated gene expression of *Helicobacter pylori*: Insight into acid protection and gastric colonization. *Helicobacter.* 2018;23(1 Suppl.):e12490. DOI: 10.1111/hel.12490.
40. Matsuo Y., Kido Y., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins.* 2017;11(9):101. DOI: 10.3390/toxins9030101
41. Mentis A.A., Boziki M., Grigoriadis N., Papa-vassiliou A.G. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(13):2477-2486. DOI: 10.1007/s00018-019-03044-1
42. Miftahussurur M., Nusi I.A., Graham D.Y., Yamaoka Y. *Helicobacter*, Hygiene, Atopy, and Asth-

ma. *Front Microbiol.* 2017;8:1034. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01034

43. Mladenova I., Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(3):251-254. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02480-7

44. Mungan Z., Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(1Suppl):S61-S67. DOI: 10.5152/tjg.2017.16

45. Pachathundikandi S.K., Müller A., Backert S. Inflammasome Activation by *Helicobacter pylori* and Its Implications for Persistence and Immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;397:117-131. DOI: 10.1007/978-3-319-41171-2_6

46. Rasane R.K., Horn C.B., Coleoglou Centeno A.A., Fiore N.B., Torres Barboza M., Zhang Q. Are Patients with Perforated Peptic Ulcers Who are Negative for *Helicobacter pylori* at a Greater Risk?. *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20(6):444-448. DOI: 10.1089/sur.2018.249

47. Reshetnyak T.M., Doroshkevich I.A., Seredavkina N.V., Nasonov E.L., Maev I.V., Reshetnyak V.I. The Contribution of Drugs and *Helicobacter pylori* to Gastric Mucosa Changes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Rheumatol.* 2019;2019:9698086. DOI: 10.1155/2019/9698086

48. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):4867-4878. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4867

49. Rokkas T., Gisbert J.P., Niv Y., O'Morain C. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(6):539-550. DOI: 10.1177/2050640615580889

50. Sgambato D., Visciola G., Ferrante E., Miranda A., Romano L., Tuccillo C. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in sexual partners of *H. pylori*-infected subjects: Role of gastroesophageal reflux. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(10):1470-1476. DOI: 10.1177/2050640618800628

51. Tsigalou C., Konstantinidis T.G., Cassimos D., Karvelas A., Grapsa A., Tsalkidis A. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and childhood asthma in Greece: a case-control study. *Germs.* 2019;9(4):182-187. DOI: 10.18683/germs.2019.1174

52. Wu X.W., Ji H.Z., Yang M.F., Wu L., Wang F.Y. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4750-4756. DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4750

53. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. *Helicobacter pylori* Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):645. DOI: 10.3390/medicina55100645

54. Zamani M., Vahedi A., Maghdouri Z., Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(3):146-152. DOI: 10.22088/cjim.8.3.146

55. Zhao Y., Li Y., Hu J., Wang X., Ren M., Lu G., et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Dig Dis.* 2020;38:261-268. DOI: 10.1159/000504086

ХУЛОСА

Решетняк В.И., Бурмистров А.И.

БАХШИДА БА 40-СОЛАГИИ КАШФИ HELICOBACTER PYLORI

Барраси ба таҳлили маълумоти ҷамъшуда оид ба омӯзиши *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) аз замони тавсифи ин бактерия ҳамаҷун омили асосии этиологии бемориҳои меъдаю рӯда бахшида шудааст. Дар асар роли дугонаи *H. pylori* чи ҳамаҷун бактерияи патогении инсон ва ҳамаҷун намояндаи потенсиалии микробиомаи муътадили меъда нишон дода шудааст. Дар аксари нашриҳои илмӣ таваҷҷуҳи муҳаққиқон танҳо ба баррасии ҳосиятҳои патогении *H. pylori* дар рушди гастритҳои музмин, захми меъда (ПБ) ва саратони меъда (ГК) нигаронида шуда, инчунин таҳияи усулҳои самарабахш баррасӣ мешавад. Табобати эрадикатсия. Дар баробари ин, дар солҳои охир қорҳои зиёде ба вучуд омадаанд, ки аз таъсири эҳтимолии мусбати ин бактерия ба организми инсон ва пайдо шудани як қатор оқибатҳои манфии терапияи эрадикаторӣ шаҳодат медиҳанд. Ба ин муносибат масъалаи эҳтимолии мансубияти *H. pylori* ба таркиби микробиомаи инсон баррасӣ мешавад. Маълумот дар бораи паҳншавии зиёди микроорганизм дар популятсия ва ҳамзистии асимптоматикӣ он бо одамон аз давомнокии бактерия дар организм, эҳтимолиан ҳамаҷун намояндаи микробиома шаҳодат медиҳанд. Маълумотҳои ҷамъшуда дар бораи таъсири *H. pylori* ба саломатии инсон норавшан будани мушкилотро нишон медиҳанд. Вобаста ба ин, ба савол ҷавоб додан муҳим аст, ки оё барномаҳои оммавии нест кардани *H. pylori* эҷод кардан лозим аст ё барои гузаронидани терапияи эрадикаторӣ муносибати бештар фардӣ кардан лозим аст.

Калимаҳои калидӣ: *H. pylori*, захми меъда, саратони меъда, астмаи бронхиялӣ, бемории илтиҳобии рӯда.