

Helicobacter pylori-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ)

Я. С. Циммерман

Пермский государственный медицинский университет
им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, поражение гастродуоденальной зоны, сердечно-сосудистые заболевания, патология желчных путей, М-микробиоценоза

С открытием *Helicobacter pylori* (HP) [41] в гастроэнтерологии появился мощный стимул к изучению роли инфекционного фактора в развитии различных гастродуоденальных заболеваний, поскольку, как выяснилось, экологической нишей для HP служит именно слизистая оболочка желудка, прежде всего, его пилороантрального отдела. Некоторые авторы стали даже говорить об инфекционном «ренессансе» [4, 5], т. е. о возрождающихся попытках связать происхождение ряда идиопатических (неизвестной этиологии) заболеваний с бактериальной инфекцией, имея в виду, прежде всего, HP.

За прошедшие 30 с лишним лет после открытия HP было опубликовано огромное количество исследований, в которых изучались различные аспекты проблемы HP-инфекции: микробиологическая характеристика, молекулярно-биологические основы изменчивости, факторы вирулентности (патогенности), эпидемиология, пути передачи и клинические формы HP-ассоциированных заболеваний. Так, была изучена роль HP в этиологии некоторых форм хронического гастрита (ХГ), патогенезе язвенной болезни (ЯБ), развитии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности и дистального рака желудка (РЖ).

Этот шквал публикаций и чрезмерный интерес гастроэнтерологов к HP-инфекции как к патогенному фактору, участвующему в развитии ряда распространенных гастроэнтерологических заболеваний, можно объяснить отсутствием крупных достижений и открытий в гастроэнтерологии предшествующего периода.

Эпидемиологическими исследованиями было установлено, что HP-инфекция широко распространена среди населения всех континентов земного шара: до 60% общей популяции инфицированы HP, начиная с детского возраста. Однако, как выяснилось, HP не обладают инвазивностью и в большинстве случаев (примерно 70%) в течение всей жизни человека не вызывают развития у него каких-либо патологических процессов. Е. И. Ткаченко (1999), желая подчеркнуть низкую вирулентность HP, предложил именовать их «терапевтической инфекцией» (в отличие от высоковирулентной «хирургической инфекции») [13]. Было высказано обоснованное суждение, что HP — это комменсалы («сотрапезники»), являющиеся составной частью нормо-

биоценоза человека, а приобретение некоторыми штаммами HP вирулентных (цитотоксических) свойств — результат возникших мутаций, обусловленных нерациональной антибактериальной терапией, и, следовательно, имеет ятрогенное происхождение [13, 19, 20, 24–26].

В этой статье мы не ставили задачу обсудить роль HP-инфекции в этиологии и/или патогенезе HP-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний — эти вопросы мы всесторонне рассматривали в предыдущих публикациях [15–21].

Наша цель — установить обоснованность наметившейся тенденции к утверждению, будто HP-инфекция играет роль в развитии различных внежелудочных заболеваний, в том числе идиопатических (гастроэнтерологических, кардиоваскулярных и др.).

Поскольку до последнего времени HP рассматривали в качестве неинвазивного микроба с нерезко выраженными вирулентными свойствами, который способен в определенных условиях вызывать патологические процессы только в местах своего обитания (желудок, реже двенадцатиперстная кишка (ДПК), при условии образования в ней очагов желудочной метаплазии), возможность развития HP-обусловленных заболеваний в других органах пищеварительной системы и, тем более, в других системах и органах требует всестороннего обсуждения с позиции доказательной медицины.

Ранее, как уже указывалось, доказательными исследованиями было установлено, что HP — неинвазивный микроб, способный колонизировать только цилиндрический эпителий слизистой оболочки желудка, но он не может существовать и размножаться ни на цилиндрическом эпителии кишечника, ни на многослойном плоском неороговевающем эпителии пищевода. Тем не менее, в отечественных медицинских журналах периодически стали появляться публикации, в которых утверждается, будто HP, в том числе и их цитотоксические (CagA-позитивные) штаммы, свободно циркулируют в крови (бактериemia) и образуют микробные колонии на плоском эпителии пищевода [2, 12]. Поскольку эти данные в корне противоречат ранее установленным фактам, необходима тщательная проверка их доказательной базы, в том числе специфичности и чувствительности применявшихся методик. В этой связи уместно напомнить, что статья J. Warren и В. Marshall (1983) об открытии ими HP не публиковалась редакцией журнала «Lancet» до тех пор, пока представленные данные не были подтверждены (перепроверены) в других научных лабораториях [41].

Только в том случае, если будет безусловно доказано, что HP — это инвазивный микроб, персистирующий в кровяном русле человека, что он способен вызывать образование метастатических очагов в других органах и тканях, можно

всерьез обсуждать возможность существования НР-ассоциированных внежелудочных заболеваний, изучать причинно-следственные связи между ними, признать прямую или косвенную роль НР в их появлении и развитии.

Так, неоднократно предпринимались попытки связать с НР-инфекцией развитие ряда гепатобилиарных заболеваний. Однако доказательными исследованиями С. А. Fallone и соавт. (2003) было установлено, что при холелитиазе, первичном склерозирующем холангите и панкреобилиарном раке в желчи, полученной при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, НР, как правило, отсутствуют. Авторы использовали для идентификации НР ген-специфические праймеры, способные обнаружить в 1 мл желчи от 100 до 1000 микроорганизмов. У 122 из 125 больных с гепатобилиарной патологией желчь оказалась НР-негативной (по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР)) [32]. Эти данные ставят под сомнение возможную связь между НР-инфекцией и развитием указанных заболеваний.

Возникает вопрос, каким образом в трех случаях НР все-таки могли оказаться в желчи? Известно, что основным путем инфицирования НР является фекально-оральный [5]. В неблагоприятных для их существования условиях НР трансформируются из спиралевидной в кокковидную форму, что служит способом их выживания как вида в случае вытеснения микробов из их экологической ниши в слизистой оболочке желудка. Тем самым обеспечивается их сохранность в кишечнике и выделение во внешнюю среду (почву, воду и т. п.). Интересный факт: с помощью ПЦР были обнаружены фрагменты антигенов НР в кишечнике у южноамериканских мумий (в Колумбии), возраст которых исчисляется в 1700 лет [34]. Возможно, в исключительных случаях кокковидные формы НР могут ретроградно (восходящим путем) проникать из ДПК в желчный пузырь. Но это не может служить доказательством способности НР к адгезии и образованию микробных колоний на эпителии желчного пузыря, их причинной роли в развитии билиарной патологии. Существует понятие о «простой бактериохоллии», когда микробы, проникшие в желчный пузырь, проходят через него транзитом и выделяются с желчью в ДПК.

Из желчи были выделены не НР, а *Helicobacter bilis* (веретенообразный грамотрицательный микроб в виде подвижной палочки). Однако не удалось доказать его этиологическую роль в патологии желчного пузыря и внепеченочных желчных путей, в развитии конкретных заболеваний гепатобилиарной системы. Кроме того, *Helicobacter bilis* были выделены только у животных (собаки, кошки, мыши, крысы), а не у человека [1, 31].

Также было высказано предположение, что при циррозе печени НР-инфекция в слизистой оболочке желудка может способствовать повышению уровня аммония в сыворотке крови [30]. Однако доказательными исследованиями не удалось подтвердить различия в содержании аммония в крови при начальной (субклинической) стадии печеночной энцефалопатии, осложнившей цирроз печени, у НР-позитивных и НР-негативных больных [33, 40].

Гипотетическая связь НР-инфекции с заболеваниями поджелудочной железы основывается на их предполагаемой роли в развитии билиарной патологии (которая не подтверждается), поскольку известно о существовании билиарнозависимого хронического панкреатита [7]. Автор

исследования вынужден признать, что конкретные механизмы взаимосвязи НР с заболеваниями поджелудочной железы науке неизвестны. В качестве доказательства роли НР в развитии заболеваний поджелудочной железы он ссылается на обнаружение антител (IgG) к НР в сыворотке крови у таких больных. Однако с учетом широкого распространения НР в популяции наличие анти-НР-антител в сыворотке крови у больных с патологией поджелудочной железы указывает лишь на персистенцию этих бактерий в желудке человека, но не может свидетельствовать об их роли в развитии панкреатической патологии. Кроме того, у 60% обследованных была одновременно диагностирована НР-ассоциированная ЯБ ДПК. Автор упомянутой публикации даже пытался выявить специфические штаммы НР, первично поражающие поджелудочную железу, но, как и следовало ожидать, ему это не удалось, как не удастся обнаружить ulcerогенные и канцерогенные штаммы НР, поскольку их не существует в природе [3]; нет и панкреатогенных штаммов НР.

В единичных публикациях сообщалось, будто НР (их VacA-позитивные штаммы, содержащие вакуолизирующий цитотоксин), подавляют экзокринную функцию поджелудочной железы [35]. Но даже в случае, если эти данные подтвердятся, они не могут служить доказательством непосредственного участия НР в развитии патологии поджелудочной железы. Нет сомнений в существовании тесной связи между всеми органами гастродуоденохолангиопанкреатической системы (комплекса), поэтому при развитии любых НР-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ и др.) в той или иной мере неизбежно нарушаются функции всех или большинства органов этой системы, в том числе поджелудочной железы, имеющих общие механизмы регуляции и постоянно взаимодействующих в процессах пищеварения.

При хронических воспалительных заболеваниях кишечника в 60,9% случаев выявлена НР-инфекция в слизистой оболочке желудка. Это послужило основанием для поиска взаимосвязей между НР и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в частности, образованием у таких больных гастродуоденальных эрозий [8]. При этом выяснилось, что у больных язвенным колитом и болезнью Крона НР-инфекция встречается статистически значимо реже, чем в общей популяции и в группах контроля (60,9; 82,5 и 100% соответственно), а эпителизация выявленных у них гастродуоденальных эрозий не зависит от успешной эрадикации НР, поэтому эрадикационная терапия с целью устранить эрозии в слизистой оболочке желудка и ДПК у таких больных нецелесообразна, а какая-либо патогенетическая связь между НР-инфекцией, язвенным колитом и болезнью Крона отсутствует [8, 36].

Еще меньше оснований для предположения о наличии прямой или опосредованной связи между НР-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС). Некоторые авторы ссылаются на частоту выявления антител к НР у этой категории больных. Однако результаты метаанализа 18 доказательных эпидемиологических исследований, охвативших более 10 тыс. больных ИБС, не подтвердили существование связей между колонизацией слизистой оболочки желудка НР и развитием ИБС [28]. Следует заметить, что до сих пор не представлено ни одного исследования с эпидемиологическими доказательствами корреляции

НР-инфекции с ИБС [5]. С помощью ПЦР фрагменты антигенов НР также ни разу не были обнаружены в атероматозных бляшках [29], а эрадикация НР не влияла на уровень фибриногена и белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у таких больных [27]. Лишь в одном исследовании [38] были получены данные о связи НР и ИБС. Однако при углубленном анализе с учетом различных факторов риска (социального статуса больных, индекса массы тела и др.) эта связь оказалась несущественной. Т. Е. Strandberg и соавт. (1997) при перекрестном анализе данных 624 больных ИБС различными способами доказательной медицины не обнаружили значимой корреляции между сероположительностью к НР и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные ими данные не выявили очевидную связь между наличием НР-инфекции и ИБС [39]. А. Khurshid и соавт. (1998) провели коронарографию у 179 больных с клиническими признаками ИБС. Одновременно определяли присутствие НР серологическими методами (метод иммуноферментного анализа). Признаки поражения коронарных артерий были выявлены у 68% обследованных. Какие-либо различия в частоте ИБС у НР-позитивных и НР-негативных пациентов установлены не были ($r = 0,63$) [37]. После учета других известных факторов риска относительный риск поражения атеросклерозом коронарных артерий при наличии и отсутствии НР составил 0,45 и 0,48 соответственно ($p > 0,1$). Таким образом, НР-инфекция не повышает риск ИБС и не влияет на выраженность атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Авторы пришли к выводу, что НР не является независимым фактором риска атеросклероза коронарных артерий, а полученные в ходе исследования данные не подтверждают значение НР в развитии ИБС.

Анализируя причины ошибочных выводов отдельных авторов о существовании корреляции между частотой обнаружения антител к НР и наличием факторов риска ИБС, J. Danesh и R. Peto (1998) объясняют их либо случайным совпадением, либо публикацией только положительных результатов [4].

Были высказаны предположения о связи НР-инфекции с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, отек Квинке, хроническая рецидивирующая крапивница и др.), развитие которых, однако, оказалось возможным только при наличии способствующих факторов, таких как воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), протозойные и глистные инвазии, дисбиоз (дисбактериоз) кишечника [23]. Обсуждая предполагаемые механизмы развития аллергических заболеваний при наличии НР-инфекции, выдвигают три версии: 1) НР взаимодействуют с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов; 2) НР, выступая в качестве полноценных антигенов, вызывают аллергические реакции в организме человека; 3) НР снижают барьерную функцию кишечника, обуславливая (при неполном гидролизе нутриентов) поступление аллергенов в кровь [6].

Между тем при наличии язвенного колита, болезни Крона, гельминтоза или протозойной инвазии, а также дисбиоза кишечника его барьерная функция нарушается независимо от присутствия или отсутствия НР в слизистой оболочке желудка. Как и при проникновении в организм человека любого чужеродного агента, обладающего антигенными свойствами, при инфицировании НР происходит сенсibili-

зация макроорганизма и возникает возможность аллергических реакций. Однако нельзя не учитывать, что в человеческом организме, и в частности в желудочно-кишечном тракте, помимо НР, обитают сотни видов микроорганизмов, в том числе условно-патогенных, часть которых обладает инвазивностью. Поэтому нет достаточных оснований связывать возникновение аллергических реакций и заболеваний с персистенцией именно НР в слизистой оболочке желудка. Ссылка на определенный клинический эффект курса эрадикационной (НР) терапии у пациентов с заболеваниями аллергической природы (хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма и др.), в частности на возможность снижения дозы или даже отмены антигистаминных и гормональных препаратов, не может служить доказательством роли НР-инфекции в их развитии, так как антибиотики, применяемые для эрадикации НР (кларитромицин, амоксициллин и др.), обладают широким спектром антибактериальной активности и подавляют жизнедеятельность не только НР, но и многих других микроорганизмов (облигатных, условно-патогенных и патогенных), в том числе и с инвазивными свойствами, которые способны вызывать аллергические реакции и заболевания.

Таким образом, предпринимаемые попытки связать с НР-инфекцией развитие различных внежелудочных заболеваний, в том числе причисляемых к группе идиопатических, оказались в целом несостоятельными и лишеными доказательной базы.

В заключение приведем результаты проведенных нами исследований М-микробиоты, колонизирующей слизистую оболочку желудка и ДПК (помимо НР), у больных ЯБ ДПК. Эти данные могут иметь определенное значение при критическом анализе обсуждаемой темы.

Исследования последних лет показали, что у здоровых людей в слизистой оболочке антрального и (реже) фундального отдела желудка помимо контаминации их НР (44,4 и 33,3% случаев соответственно) можно обнаружить и другую микрофлору: стрептококки (44,5–55,6% случаев), стафилококки (61,1%), лактобациллы (44,4–50,0%), грибы рода *Candida* (22,2–27,7%) и др. [22]. При этом НР выявляют в количестве 5,25 Ig КОЕ/г, стрептококки — 4 Ig КОЕ/г, стафилококки — 3,7 Ig КОЕ/г, лактобациллы — 3,15 Ig КОЕ/г. Встречаются в небольшом количестве и другие микроорганизмы: бактероиды, корине- и энтеробактерии, микрококки. По-видимому, не только НР, но и другие бактерии способны адаптироваться к существованию в резко кислой среде желудка.

Причем они могут колонизировать слизистую оболочку желудка в виде как монокультуры, так и сочетания двух и более культур. Только у 10% здоровых лиц слизистая оболочка желудка оказалась стерильной [22].

Микробная флора желудка может иметь двойное происхождение: из ротовой полости и носоглотки (орально-респираторный путь) и из кишечника (восходящий фекальный путь).

При ХГ, РЖ и ЯБ состав микрофлоры, колонизирующей слизистую оболочку желудка, более разнообразен, а ее количество существенно возрастает [22].

В последних рекомендациях МК-4 (2011), посвященных диагностике и лечению НР-ассоциированных заболеваний, отмечено: «Пока недостаточно доказательств связи НР-инфекции с различными внежелудочными заболеваниями, включая кардиоваскулярные и неврологические» [14].

Таким образом, укоренившееся мнение, будто только НР в силу свойственных им адаптационных механизмов способны к контаминации слизистой оболочки желудка, не подтверждается. При всестороннем микробиологическом исследовании удалось доказать, что выявленная в мукозном слое слизистой оболочки желудка микрофлора не является транзитной, не занесена случайно при взятии биопсийного материала; это М-микрофлора, интимно связанная (адгезия) с эпителиальным покровом. Установлено, что у колонизирующих слизистую оболочку желудка микроорганизмов имеются специфические антигены (К-антигены), которые в определенных условиях могут стать причиной патологических изменений в слизистой оболочке желудка или обострения ранее существовавшего заболевания (ХГ, ЯБ).

По нашим данным [10], при ЯБ ДПК М-микрофлора чаще всего выявляется в воспалительном валике, окружающем язвенный дефект в ДПК. Микробный пейзаж периаульцерозной зоны представлен бактериями родов *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Actinomyces*, а их количество достигает 6 lg КОЕ/г (у здоровых — менее 4 lg КОЕ/г), причем в значительной части случаев высевается сочетание 3–4 культур. При этом неизменные участки слизистой оболочки желудка и ДПК остаются стерильными. НР были выделены из периаульцерозной зоны ДПК только в 12,5% случаев [22].

Возникает вопрос: почему до недавнего времени внимание исследователей не привлекала М-микрофлора слизистой оболочки желудка и ДПК, не изучалась ее возможная роль в патогенезе ЯБ и ее рецидивов наряду с НР-инфекцией? Отчасти это объясняется увлеченностью исследователей НР, а также сложностью бактериологического изучения биоптатов на присутствие М-микрофлоры. Для качественного бактериологического анализа биоптат необходимо тщательно отмыть в пятикратно сменяемом 0,85% стерильном растворе натрия хлорида, гомогенизировать в стерильной фарфоровой ступке, разбавить стерильным мясopептонным бульоном. После этого проводится посев на питательные среды: жидкие (мясopептонный бульон или среда Китта — Таронпи), плотные (мясopептонный агар, кровяной агар, среды Эндо, Чистовича, Сабуро или Квасникова).

При обследовании 30 больных ЯБ ДПК в фазе рецидива мы провели прицельную биопсию слизистой оболочки луковицы ДПК из зоны перифокального воспаления с последующим цитологическим исследованием мазка-отпечатка и гистологическим изучением биоптата. Определяли степень микробной контаминации слизистой оболочки ДПК в соответствии с визуально-аналоговой шкалой морфологических изменений. После получения биоптата с помощью стерильных щипцов эндоскопа его помещали в стерильную пробирку с сахарным мясopептонным бульоном (0,5 мл) с последующим отсевом на обычный агар. Бактериологическое исследование биоптата проводили по общепринятой методике. Степень периаульцерозного воспаления оценивали визуально (в баллах): I степень — воспалительный валик менее 5 мм, II степень — 5–10 мм, III степень — более 10 мм.

Антимикробную терапию начинали с 5–7-го дня. При обнаружении в биоптатах НР назначали стандартную трехкомпонентную эрадикационную терапию (1-я группа); при выявлении М-микрофлоры проводили дифференцированную антимикробную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам (2-я группа). Курс

антимикробной терапии в обеих группах составил 10 дней. Через 4 недели осуществляли контрольные исследования.

У больных ЯБ ДПК в фазе рецидива I степень периаульцерозного воспаления определена в 36,6% случаев. II степень — в 13,3% и III степень — в 51,1%. Колонизация перифокальной зоны в луковице ДПК М-микрофлорой выявлена у 56,7% ± 9,1% пациентов, причем в 64,7% ± 11,5% случаев преобладали *Streptococcus haemolyticus*, в 17,7% ± 9,2% — *Streptococcus viridans*, в 5,8% ± 3,6% — *Escherichia coli*, в 11,8% ± 6,8% — грибы рода *Candida*. НР обнаружены у 76,7% ± 7,7% больных, в том числе I степень контаминации определена у 39,2% ± 10,2% пациентов, II степень — у 47,8% ± 10,4% и III степень — у 13,0% ± 7,1%.

Антибактериальную терапию при обнаружении М-микрофлоры проводили прицельно трансэндоскопическим методом или назначали антибиотики внутрь. При выявлении гемолитического стрептококка наиболее эффективными оказались оксациллин и гентамицин, зеленого стрептококка — цефалотин и линкомицин, кишечной палочки — канамицин и гентамицин.

Важно отметить, что М-микрофлора, выделенная из периаульцерозной зоны у больных с рецидивом ЯБ ДПК, как правило, более вирулентна, чем НР, и нередко обладает инвазивностью.

Была установлена четкая связь между колонизацией слизистой оболочки луковицы ДПК М-микрофлорой и выраженностью периаульцерозного воспаления ($r = 0,9$). Спустя 4 недели после курса антибактериальной терапии в обеих группах была достигнута клинико-анатомическая ремиссия [10].

Таким образом, по нашим данным, эффективность дифференцированной антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию М-микрофлоры у больных ЯБ ДПК в фазе рецидива, не уступает эффекту стандартной трехкомпонентной схемы эрадикации НР. Это дает основание предположить возможность участия М-микрофлоры в патогенезе рецидива ЯБ ДПК наряду с НР. Аналогичные данные, опубликованные в вышедшей несколько лет назад монографии, получены группой клиницистов и микробиологов из НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Москва) [22].

В предисловии к упомянутой монографии известный микробиолог А. А. Воробьев отметил: «В последние годы активно обсуждается ведущая роль НР в этиологии и патогенезе язвенной болезни, хронического гастрита, эзофагита; разработаны и внедрены в практику десятки схем эрадикации НР, включающих комбинации различных антибактериальных препаратов, вызывающих нередко развитие дисбактериоза и кандидоза. Такое обстоятельство во многом обусловлено тем, что разработчики геликобактерной теории возникновения болезни выделяют из всей М-микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны только НР и не учитывают значения других представителей микробиоценоза».

И далее: «Доминирующее место в микробиоценозе желудка и ДПК занимают стафилококки, стрептококки, микрoкокки, лактобациллы, грибы рода *Candida* и реже — НР. Не геликобактериоз, а дисбактериоз, характеризующийся избыточным ростом М-микрофлоры, является важным фактором, способствующим активации воспалительно-эрозивно-язвенных поражений эзофагогастроуденальной зоны, а используемые в схемах эрадикации

антибактериальные средства действуют на всю М-микрофлору, а не только на НР».

В связи с попытками распространить роль НР-инфекции на различные идиопатические заболевания уместно вспомнить слова мудрого клинициста Е. М. Тареева: «Инфекционная концепция является постоянно действующим магнитом, который отвлекает внимание врачей и крупных ученых от неинфекционного агента» [11].

Проведенные исследования по поводу наличия (помимо НР) М-микрофлоры, колонизирующей слизистую оболочку желудка и ДПК у части здоровых людей и у больных ЯБ ДПК, свидетельствуют о том, что проблема НР-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний, включая ЯБ, более сложна, чем это представлялось до недавнего времени, и еще далека от окончательного решения [10, 9]. Требуются дальнейшие совместные усилия гастроэнтерологов, патофизиологов, микробиологов, иммунологов по изучению роли инфекционного фактора в патогенезе ЯБ. Простые решения не всегда отличаются достоверностью...

Литература:

1. Андерсон Л. П. Новые виды рода *Helicobacter pylori* у человека / Л. П. Андерсон // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — № 2. — С. 81–84.
2. Белова О. Л. Персистирующая бактериемия *Helicobacter pylori* у больных с гастродуоденальной патологией / О. Л. Белова, А. И. Куличенко, С. И. Богословская / В кн. : «Материалы 111 Всероссийской конф. «Гомеостаз и инфекционный процесс». — Сочи, 2002. — С. 31–32.
3. Го М. Ф. Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? / М. Ф. Го / В кн. : Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* : 2-й Международный симпозиум. — М. , 1999. — С. 2–3.
4. Домарадский И. В. Внежелудочные эффекты *Helicobacter pylori*: продолжение инфекционного «ренессанса» / И. В. Домарадский, В. А. Исаков, А. А. Томаскаускас // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 2 (Прилож. 10). — С. 16–22.
5. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М. , 2003. — 412 с.
6. Карельская И. А. Инфекция *Helicobacter pylori* у больных с хронической крапивницей и бронхиальной астмой / И. А. Карельская, В. К. Игнатьев // Клини. мед. — 2005. — № 3. — С. 58–61.
7. Кучерявый Ю. А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы / Ю. А. Кучерявый // Клини. фармакол. и тер. — 2004. — № 13. — С. 40–43.
8. Маев И. В. Рациональность антихеликобактерной терапии в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / И. В. Маев, М. Г. Гаджиева // Клини. мед. — 2005. — № 1. — С. 46–49.
9. Мансуров Х. Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии / Х. Х. Мансуров // Клини. мед. — 2005. — № 2. — С. 63–65.
10. Микрофлора слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни / Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников,

- В. Н. Новиков, Н. Л. Касьянова // Сиб. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 12–13. — С. 61–63.
11. Мухин Н. А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней / Н. А. Мухин // Клини. мед. — 2000. — № 8. — С. 7–11.
12. Особенности гастроэзофагеальной болезни у лиц молодого возраста / М. А. Осадчук, С. Ф. Усик, И. Н. Юрченко, А. М. Золотовицкая // Клини. мед. — 2005. — № 3. — С. 61–65.
13. Ткаченко Е. И. Оптимальная терапия язвенной болезни / Е. И. Ткаченко // Клини. фармакол. и тер. — 1999. — № 1. — С. 11–13.
14. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2012. — № 9. — С. 28–34.
15. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция и рак желудка / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2004. — № 4. — С. 9–15.
16. Циммерман Я. С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2003. — № 4. — С. 4–11.
17. Циммерман Я. С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2004. — № 2. — С. 9–15.
18. Циммерман Я. С. Дискуссионные вопросы медикаментозного и хирургического лечения язвенной болезни / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2002. — № 7. — С. 64–68.
19. Циммерман Я. С. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Я. С. Циммерман, М. Р. Зиннашулин // Клини. мед. — 1999. — № 2. — С. 52–56.
20. Циммерман Я. С. Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 5 (Прилож. 5). — С. 64–65.
21. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2001. — № 4. — С. 67–70.
22. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагагастродуоденальной зоны / В. В. Чернин, В. М. Червинец, В. М. Бондаренко, С. Н. Баллов. — Тверь, 2004.
23. Association of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*-induced antrum gastritis / J. Bohmeyer, A. Heller, C. Hartig [et al.] // Hautarzt. — 1996. — Vol. 47, No 2. — P. 106–108.
24. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease / M. J. Blaser // Brit. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 1507–1510.
25. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance / M. J. Blaser // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 15–18.
26. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease / M. J. Blaser // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179, No 6. — P. 1523–1530.
27. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? / S. Niemala, T. Karttunen, T. Korhonen [et al.] // Heart. — 1996. — Vol. 75, No 6. — P. 573–575.

28. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and risk factors of coronary heart disease: meta-analysis / J. Danesh, R. Peto // Brit. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 1130–1132.
29. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms / F. Blast, F. Demi, M. Erba [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34, No 11. — P. 2766–2769.
30. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis (see comments) / H. Miyaji, S. Ho, T. Azuma [et al.] // Gut. — 1997. — Vol. 40, No 6. — P. 726–730.
31. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* isolated from bile, liver and intestines of aged inbred mouse strains / J. G. Fox, L. L. Yan, F. E. Dewhirst [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 445–453.
32. *Helicobacter* DNA in bile: correlation with hepatobiliary disease / C. A. Fallone, S. Trail, M. Semret [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 453–458.
33. *Helicobacter pylori* gastric juice and arterial ammonia levels in patients with cirrhosis / P. Chakrabarti, A. Zullo, C. Hassan [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 34, No 5. — P. 578–581.
34. *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies / P. Correa, D. Willis, M. Allison [et al.] // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114 (Suppl. 4). — P. A956.
35. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini / Y. Hori, Y. Takeyama, M. Shinkai [et al.] // Pancreas. — 1999. — Vol. 18. — P. 324–327.
36. Nardone G. Does *Helicobacter pylori* play a role in inflammatory bowel disease? / G. Nardone, A. Rocco, G. Budillon // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 30, No 1. — P. 134–137.
37. Prospective controlled study of serologic rate revealing of *Helicobacter pylori* on coronary artery damage / A. Khurshid, T. Fenske, I. Bajwal [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 717–720.
38. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle-aged men (letter, comment) / P. H. Wincup, M. A. Mendall, I. J. Peny [et al.] // Heart. — 1997. — Vol. 77, No 3. — P. 294–299.
39. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositive and cardiovascular disease in adults / T. E. Strandberg, R. S. Tilvis, M. Vuoristo [et al.] // Brit. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1317–1318.
40. Role of *Helicobacter pylori* infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy / J. Miquel, R. Barcena, D. Boixeda [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13, No 9. — P. 1067–1071.
41. Warren J. R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J. R. Warren, B. J. Marshall // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273–1275.

УДК 616–022.7+616.33/34+616.37–022.7

RU **Helicobacter pylori-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ)**

Я. С. Циммерман

Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, поражение гастродуоденальной зоны, сердечно-сосудистые заболевания, патология желчных путей, М-микробиота

В статье проведен обзор современной литературы с критической оценкой и анализом автора о возможной связи заболеваний не только гастродуоденальной зоны, но и желчных путей, печени, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы, аллергических болезней с инфекцией *Helicobacter pylori*. Автор приводит результаты собственных исследований и приходит к выводу о необходимости дальнейших исследований.

УДК 616–022.7+616.33/34+616.37–022.7

UA **Helicobacter pylori-інфекція: позашлункові ефекти і захворювання (критичний аналіз)**

Я. С. Циммерман

Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ураження гастродуоденальної зони, серцево-судинні захворювання, патологія жовчних шляхів, М-мікробиота

У статті проведено огляд сучасної літератури з критичною оцінкою і аналізом автора про можливий зв'язок захворювань не тільки гастродуоденальної зони, а й жовчних шляхів, печінки, підшлункової залози, серцево-судинної системи, алергічних хвороб з інфекцією *Helicobacter pylori*. Автор наводить і результати власних досліджень і приходять до висновку про необхідність подальших досліджень.

EN **Helicobacter pylori infection: extragastric effects and diseases (critical analysis)**

Y. S. Tsimmerman

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: *Helicobacter pylori*, lesion of gastroduodenal zone, cardiovascular disease, biliary pathology, M-microflora

Article contains review of the current literature with a critical assessment and author's analysis of the possible relationship between not only diseases of gastroduodenal zone, but of biliary tract, liver, pancreas, cardiovascular system, allergic diseases and *Helicobacter pylori* infection. The author cites the results of their own research and considers it necessary to conduct further studies.