

УДК 616.98:579.835.12

Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека

В.А. Шкитин, А.И. Шпирна, Г.Н. Старовойтов

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, занимает одно из первых мест в мире по распространенности. К *H. pylori*-ассоциированным болезням относятся хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Не исключается роль этого микроорганизма в развитии MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка. В данной статье представлены микробиологическая характеристика *H. pylori*, характер и особенности взаимоотношений его с макроорганизмом, молекулярные основы патогенности. Боль-

шое внимание уделено особенностям формирования иммунитета при *H. pylori*-инфекции. Обсуждаются механизмы участия микроорганизма в формировании язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Приведен обзор данных, касающихся роли *H. pylori* как фактора риска в развитии онкологических заболеваний желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, микробиология, патогенность, иммунитет, хронический гастрит, язвенная болезнь, аденокарцинома желудка.

Role of *Helicobacter pylori* in Human Pathology

V.A. Schkitin, A.I. Schpirna, G.N. Starovoytov

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Helicobacter pylori is one of the most common pathogens in humans. *H. pylori* associated gastric diseases include chronic gastritis, gastric and duodenal peptic ulcer; moreover, role of this microorganism as a causative factor in the development of MALT-lymphoma and gastric cancer is also under consideration. This article presents microbiological properties of *H. pylori* and specific interactions between host and microorganism; molecular basis

of pathogenicity are described. Local and systemic immune responses to the *H. pylori* infection are emphasized. Mechanisms of the development of gastric and duodenal peptic ulcer are discussed. The data, regarding the role of *H. pylori* as a risk factor for gastric cancer are reviewed.

Key words: *Helicobacter pylori*, microbiology, pathogenicity, immunity, chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer.

Контактный адрес:
Александр Анатольевич Шкитин
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28
Тел.: (0812) 2(2)-11-06

Открытие *Helicobacter pylori* явилось революцией в представлениях о патогенетических особенностях развития таких болезней, как хронический гастрит, язвенная болезнь и рак желудка (рис. 1) [1]. Были выявлены новые механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма [2], разработаны и научно обоснованы современные методы лечения и профилактики хронических болезней желудочно-кишечного тракта [3].

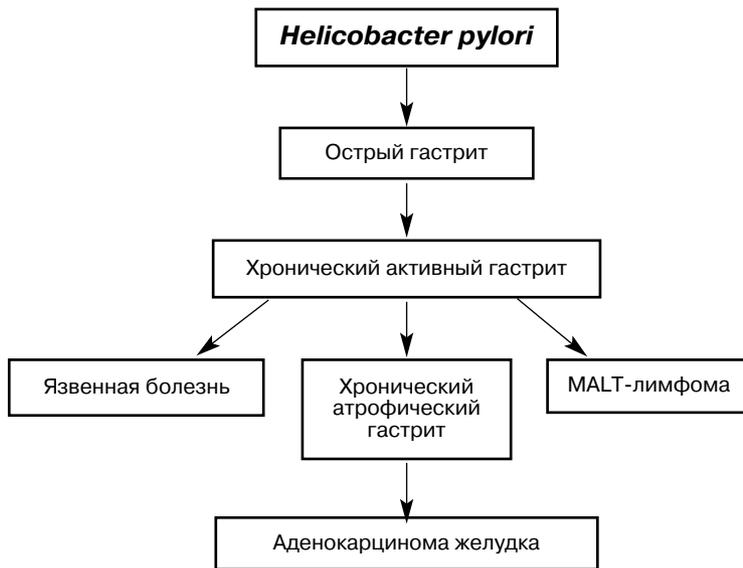


Рис. 1. *Helicobacter pylori*-ассоциированные болезни (в абсолютном большинстве случаев инфицирование *H. pylori* ограничивается развитием хронического активного гастрита, который относительно редко переходит в другие заболевания)

Предположение о связи инфекции *Campylobacter pylori* (так ранее назывался *H. pylori*) с развитием язвенной болезни и, возможно, рака желудка было впервые высказано около 15 лет назад [4, 5]. Позднее исследователи обнаружили, что этот микроорганизм не принадлежит к роду *Campylobacter*, и ему было дано новое название – *Helicobacter pylori* [6].

В настоящее время очевидно, что *H. pylori* вызывает одну из наиболее распространенных хронических бактериальных инфекций человека. У большинства инфицированных лиц клинические проявления болезни не развиваются в течение всей жизни.

Человек является естественным хозяином этого микроорганизма [7]. Вероятно, колонизация человека *H. pylori* произошла очень давно. За несколько десятков, а может быть и сотен тысячелетий существования произошло взаимное приспособление микро- и макроорганизма [8]. В связи с этим *H. pylori* является своеобразным инфекционным агентом, который способен вести себя как коммен-

сал, сапрофит или патоген. Это объясняется не только разнообразием его штаммов. В различных ситуациях один и тот же штамм *H. pylori* может проявлять разную патогенность и вирулентность [2, 7], что обусловлено генетическими особенностями конкретного человека и влиянием факторов окружающей среды [9].

Однако М. Blaser считает, что к инфекции, вызванной *H. pylori*, как к «медленной инфекции», термины «сапрофит», «паразит», «комменсал» вообще не применимы, поскольку микроорганизм реализует свою патогенность путем регуляции экспрессии различных генов в той степени, в которой это диктуется реакцией макроорганизма [10]. Микро- и макроорганизм создают тонко настроенную систему равновесия, в результате нарушения которого и формируется конкретная болезнь с определенными клиническими признаками и прогнозом [2].

Необходимо отметить, что *H. pylori* с эволюционной точки зрения не заинтересован в индукции у человека каких-либо тяжелых заболеваний, которые могли бы привести к его гибели. Таким образом, и язвенная болезнь, и рак желудка являются исключениями из правила.

Действительно, число пациентов с язвенной болезнью и раком желудка не составляет даже 1% от общего числа инфицированных. В настоящее время их число во всем мире превышает 1 млрд человек. Из этого можно сделать вывод: либо *H. pylori* является сапрофитом, либо очень необычным патогеном.

В пользу того, что *H. pylori* не сапрофит, свидетельствует тот факт, что нормальное состояние слизистой оболочки желудка у лиц, инфицированных *H. pylori*, встречается еще реже, чем язвенная болезнь и рак желудка. Следовательно, *H. pylori* является особым патогеном, который у большинства инфицированных вызывает «типичный вариант инфекции» – хронический гастрит, о наличии которого подавляющее число пациентов не догадывается благодаря его бессимптомному течению. И лишь редкими исключениями являются язвенная болезнь, рак желудка и бессимптомное носительство [10].

H. pylori обнаруживается в 70–80% случаев язвы двенадцатиперстной кишки и 50–60% случаев язвы желудка [11]. Инфицирование *H. pylori* является причиной как минимум 327 тыс. новых случаев рака желудка в год [1].

Микробиологическая характеристика

Helicobacter pylori – микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, имеющая изогнутую S-образную или слегка спиралевидную форму. При культивировании на искусственных питательных средах принимает форму палочки, а при длительной культивации – коккоидную форму [12, 13].

Длина бактерии составляет 2,5–3,5 мкм, ширина – 0,5–1,0 мкм. Наиболее благоприятными условиями существования геликобактера являются температура 37–42 °С и рН среды 6–8 [14]. При более низких значениях рН (4–6) бактерии сохраняют свою жизнеспособность, но прекращают рост и размножение [15].

Бактериальная клетка окружена хлопьевидным слоем геля (*гликокаликсом*). Гликокаликс представляет собой гликопротеидный полианионный гель, поддерживающийся матрицей и состоящий на 99% из воды. Он служит своеобразным анионным полимерным диффузионным барьером [16]. Разрушение гликокаликса приводит к повреждению бактериальной клетки, а в дальнейшем – к ее гибели [17].

Гликокаликс является своеобразным депо для уреазы – фермента, синтезируемого *H. pylori* и играющего важную роль в защите бактерий от неблагоприятного влияния кислого желудочного содержимого, осмотического фактора и ферментативных воздействий. Благодаря нитевидным выростам гликокаликса микроорганизм может прикрепляться к микроворсинкам желудочного эпителия [18].

H. pylori, подобно другим микроорганизмам, существующим в виде микроколоний, заключенных в гликокаликс, размножается относительно медленно, в связи с чем трудно поддается действию антимикробных препаратов [19]. Для успешного разрушения гликокаликса необходимо удалить из него двухвалентные катионы – Ca^{2+} и Mg^{2+} . При этом облегчаются проникновение и воздействие на клетку бактерии гидрофильных антимикробных препаратов [20].

На одном из полюсов клетки *H. pylori* расположены от 2 до 6 мономерных жгутиков, с помощью которых осуществляется движение бактерий [18]. Установлено, что *H. pylori* продуцирует ферменты уреазу, щелочную фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, муциназу, фосфолипазу, супероксиддисмутазу, а также гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин, белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты, и белки-адгезины.

Естественной средой обитания геликобактерий является слизь желудка. Благодаря своему строению и продукции указанных веществ геликобактерии способны преодолевать защитные барьеры

желудка, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизировать его слизистую оболочку, повреждать ее и вызывать развитие хронического патологического процесса [21].

Наиболее благоприятные условия для жизни возбудителя имеются в антральном отделе желудка, однако при лечении антисекреторными препаратами рН в этой области повышается, и *H. pylori* может перемещаться в область тела и дна желудка [22]. Геликобактер может проникать внутрь эпителиоцитов, что способствует хронизации инфекции и снижению эффективности эрадикационной терапии. Внутриклеточный пул *H. pylori* таким образом поддерживает стабильность внеклеточной популяции возбудителя [23].

Под действием неблагоприятных факторов, в частности антибактериальной терапии, образуются коккоидные формы *H. pylori*. Это может быть связано как с дегенеративными изменениями, так и с переходом в неактивную фазу. Коккоидные формы микроорганизма устойчивы к внешним воздействиям, способны выживать в просвете кишечника, однако утрачивают способность к репродукции. Попав в благоприятные условия, они вновь превращаются в полноценные вегетативные формы и могут колонизировать слизистую оболочку желудка [24]. Необходимо отметить, что кокковые формы абсолютно нечувствительны к действию антибиотиков [22].

Тяжесть клинического течения геликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов возбудителя, что, в свою очередь, определяется наличием и особенностями цитотоксических генов [25, 26].

Воспаление слизистой оболочки желудка – неизбежный результат взаимодействия *H. pylori* с клетками желудочного эпителия. Свойственный им прямой повреждающий эффект усиливается продукцией вакуолизирующего цитотоксина и высвобождением продуктов цитотоксинассоциированного гена А [27].

Вакуолизирующий цитотоксинассоциированный ген (Vacuolating cytotoxin-associated gene – vacA) присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori*. В то же время существуют различные подтипы (s1a, s1b, s1c, s2) и аллельные комбинации (m1 и m2) этого гена. Штаммы s1/m1 имеют самые высокие уровни цитотоксической активности и наибольшую плотность колонизации слизистой оболочки желудка. В то же время s2/m2 штаммы почти не обладают цитотоксической активностью. При любом варианте гена *vacA* активность продуцируемого им цитотоксина возрастает по мере снижения рН желудочного сока [28].

VacA стимулирует вакуолизацию цитоплазмы в эукариотических клетках [29] и, по некоторым данным, способствует проникновению *H. pylori* в цитоплазму эпителиоцитов [23]. В результате эпидемиологических исследований была выявлена неоднородность географического распределения различных подтипов *vacA* гена, с которой могут быть связаны особенности течения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в разных регионах мира [30].

Другой ген – *cytotoxic-associated gene (cagA)* – обнаруживается в геноме лишь некоторых штаммов *H. pylori*. Инфицирование штаммом, содержащим этот ген, увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 клетками эндотелия: 46% по сравнению с 16% у *cagA(-)* штаммов [31]. В связи с этим отмечается в 5 раз большая степень обсемененности слизистой оболочки желудка у данных пациентов [32]. Необходимо отметить, что и этот ген имеет аллельные вариации, встречающиеся в разных странах мира [33]. При этом в зависимости от подтипов *cagA* гена варьируют патогенные свойства *H. pylori* и его устойчивость к кислому желудочному содержанию [34].

Существует мнение, что *cagA* ген является маркером «островка» генов, определяющих патогенность возбудителя (около 40). Белки, кодируемые этими генами, вероятно, взаимодействуют непосредственно с клетками желудочного эпителия, вызывая каскад процессов, приводящих к их необратимому повреждению. Наличие этих генов у *H. pylori* определяет повышенный риск развития дуоденальной или желудочной язвы, а также аденокарциномы желудка [35, 36]. От 50 до 60% штаммов геликобактерий имеют ген *cagA*. Так же, как и для *vacA* гена, распространенность штаммов, содержащих ген *cagA*, неодинакова в различных регионах [37].

В последние годы открыт новый ген цитотоксичности – *iceA*, существующий в двух аллельных вариантах: *iceA1* (встречается при язвенной болезни) и *iceA2* (обнаруживается при гастрите) [38]. Предполагается, что патогенность продуктов, кодируемых этим геном, определяется влиянием их на активность бактериального фермента метилтрансферазы [39].

Наличие генов цитотоксичности позволяет объяснить, почему инфицирование *H. pylori* в различных случаях проявляется неодинаковой клинической картиной [40]. Наиболее часто язвенная болезнь или рак желудка развивается при колонизации штаммами *H. pylori*, имеющими s1/m1 вариант *vacA* гена и/или *cagA* гены [15, 28, 30, 35, 41]. Эти штаммы выявляются у 90% пациентов с язвенной болезнью и у 48% – с клинически выраженным гас-

титом [42] и по патогенным свойствам примерно в 4 раза превосходят другие штаммы *H. pylori* [41].

Эпидемиология

H. pylori является одной из наиболее широко распространенных на земном шаре инфекций. Согласно некоторым оценкам, до 50% населения во всем мире инфицированы этим микроорганизмом [9]. У большинства людей заражение происходит в молодом возрасте (до 20 лет), в то время как частота инфицирования взрослого населения составляет около 0,5% в год [43]. Наблюдается обратная зависимость между социально-экономическим положением человека и распространенностью инфекции, вызванной *H. pylori* [44].

В некоторых развивающихся странах большинство детей инфицируется *H. pylori* уже к 10-летнему возрасту, а к середине жизни возбудитель обнаруживается практически у каждого человека. В экономически развитых странах распространенность этой инфекции значительно ниже. В США, странах Европы и Океании инфицировано около 1/3 населения, большую часть которой составляют лица старшей возрастной группы [45, 46]. В странах Восточной Европы *H. pylori* обнаруживается у 40–70% населения [47], а в России – у 50–80% [44]. Несколько крупных эпидемиологических исследований указывают на более высокую распространенность инфекции у мужчин, чем у женщин (в среднем на 5–20%) [48].

В развивающихся странах геликобактерная инфекция имеет некоторые особенности. К ним следует отнести:

- высокую инфицированность населения;
- высокую частоту развития геликобактерного гастрита, составляющую более 70% у лиц детского и подросткового возрастов (в 3–4 раза выше, чем в развитых странах);
- более высокую частоту инфицирования в старшем возрасте (более 2% в год);
- распределение осложнений по частоте встречаемости (меньшую долю составляет язвенная болезнь желудка) [49].

Возможно, это обусловлено различным социально-экономическим уровнем и сочетанным действием этнических и генетических факторов [2].

Источником инфекции, вызванной *H. pylori*, является человек – больной или бактерионоситель [50]. Геликобактерии могут обнаруживаться в слюне, испражнениях, зубном налете [44]. Возбудитель передается орально-оральным или фекально-оральным путем [6, 44, 50]. Орально-оральный путь передачи инфекции реализуется при зондировании желудка и фиброгастроскопии в том случае,

если для стерилизации эндоскопов и зондов применяются несовершенные методы дезинфекции. Не исключается попадание *H. pylori* в организм с микроаэрозолем, который образуется при разговоре или кашле [51].

Инфицирование *H. pylori* обычно происходит в молодом возрасте. Однако то или иное заболевание обычно развивается только спустя несколько десятков лет. В течение этого длительного периода инкубации в организме хозяина развивается иммунный ответ на проникновение возбудителя. Иммунные реакции не в состоянии ликвидировать инфекцию, однако могут иметь важное значение в развитии болезни [52].

Колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori*, как правило, сопровождается развитием активного хронического гастрита, который иногда прогрессирует в диффузный атрофический гастрит [53]. Тем не менее только у определенной части инфицированных появляются клинически значимые симптомы болезни. К ним относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома [1, 54, 55, 56].

Инфицирование *H. pylori* приводит к формированию язвенной болезни главным образом у людей, имеющих так называемый «несекреторный» фенотип антигенов групп крови. Риск развития язвенной болезни увеличивается под влиянием курения, злоупотребления алкоголем, психоэмоциональных стрессов [57, 58, 59].

При сочетанном действии у человека всего комплекса провоцирующих факторов возникает тенденция к развитию язвенной болезни. Если пациент имеет А(II) группу крови и злоупотребляет поваренной солью, то с большей вероятностью у него образуется язва желудка, в то время как у лиц, имеющих 0(I) группу крови, относительно более часто развивается язва двенадцатиперстной кишки [60]. Кроме того, имеются факторы, уменьшающие риск образования язв. К ним относятся умеренное употребление алкоголя, регулярные дозированные физические нагрузки [61].

Механизмы патогенности бактерий

H. pylori обладает способностью к колонизации и персистенции в уникальной биологической нише – слизистой оболочке желудка. Этому способствуют определенные патогенные генетические детерминанты возбудителя, которые могут быть разделены на две основные группы: *факторы вирулентности*, способствующие нарушению физиологических процессов в желудке, и *факторы колонизации*, позволяющие бактериям существовать на слизистой оболочке желудка [3] (рис. 2).

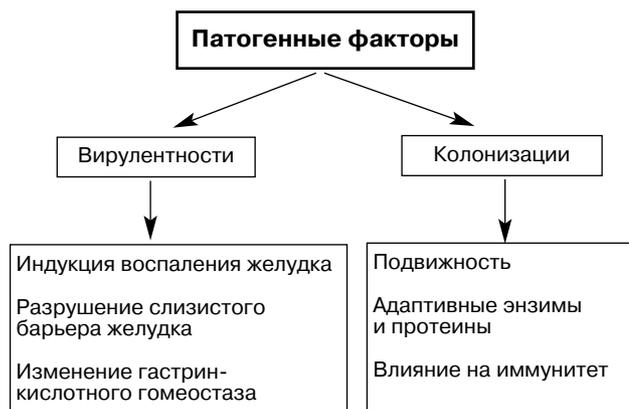


Рис. 2. Механизмы патогенности *H. pylori*

Наибольшую значимость среди факторов вирулентности исследователи отводят «островку» патогенности *cag* (*cag pathogenicity island* – *cag PAI*), представляющему собой генетически вариабельный участок, ответственный за адгезию микроорганизма к слизистой оболочке желудка [62].

Основными мишенями для *H. pylori* в слизистой оболочке желудка являются эпителиоциты, нейроэндокринные клетки, лейкоциты и лимфоциты. Взаимодействие с каждым видом клеток приводит к ряду событий. Из них наиболее важные – качественные и количественные изменения инфильтрации слизистой оболочки желудка клетками лимфоидного ряда, изменения желудочной секреции и нарушения клеточного цикла эпителиоцитов [2].

Механизмы колонизации *H. pylori*

После попадания в просвет желудка *H. pylori* подвергается агрессивному воздействию кислого содержимого. Однако все штаммы *H. pylori* продуцируют большое количество фермента уреазы [63]. Этот фермент разрушает проникающую в просвет желудка через стенку капилляров сосудистого русла мочевину. При этом образуются углекислый газ и аммиак, нейтрализующий соляную кислоту желудочного сока и создающий вокруг геликобактера локальную среду с pH 7, наиболее благоприятную для его существования [64].

Активность уреазы прямо пропорциональна степени снижения pH содержимого желудка [14, 15]. Это связано с тем, что уреазы обладают высокоаффинной кислотозависимой адгезией к муцину и липополисахаридам желудочной слизи [65]. Различают внеклеточную и внутриклеточную уреазу. Последняя имеет важное значение в обеспечении жизни *H. pylori*. Так, в мембране геликобактерий имеются специальные кислотозависимые каналы,

по которым мочеви́на поступает в цитоплазму клетки. Далее под влиянием внутриклеточной уреазы образуется аммиак, который поступает в периплазматическое пространство [66].

Фермент муциназа, выделяемый *H. pylori*, разрушает белок муцин, содержащийся в желудочной слизи. Вследствие этого вокруг бактерии формируется зона локального снижения вязкости желудочной слизи [21], уменьшаются ее гидрофобные свойства и толщина [67], нарушается слоистая структура геля слизи [68]. В дальнейшем *H. pylori* подавляет также и процесс синтеза муцина в желудке [69].

Благодаря щелочной реакции среды, изменению свойств слизи, спиралеобразной форме и высокой подвижности геликобактер из просвета желудка легко проникает в слой защитной слизи и контактирует с эпителиальными клетками [21]. При этом бактериальная фосфолипаза повреждает мембрану эпителиоцитов, что приводит к экспрессии на их поверхности рецепторов адгезии [70]. После этого часть микроорганизмов прикрепляется к эпителию, выстилающему антральный отдел желудка.

Только на поверхности клеток цилиндрического эпителия, образующих слизь, имеются рецепторы для адгезии геликобактерий. Более того, некоторыми исследователями установлено, что детерминанта антигенов 0(I) группы крови является структурой, ответственной за фиксацию бактерий к желудочному эпителию [70].

Всего около 10% клеток *H. pylori*, обитающих в желудке, находятся в адгезированном состоянии, но этот процесс очень важен для развития болезни [22]. После адгезии геликобактер интенсивно размножается, колонизирует всю слизистую оболочку антрального отдела желудка, вызывает ее повреждение и воспаление [21].

Иммунитет и *H. pylori*

H. pylori имеет следующие антигены: липополисахарид клеточной стенки, специфический водорастворимый протеин, уреазу, CagA-протеин, VacA-цитотоксин. Липополисахарид наружной мембраны обладает O-специфической полисахаридной цепочкой, которая ответственна за антигенную мимикрию с антигенами групп крови по Lewis [71].

В процессе адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка быстро активируется продукция эпителиоцитами нескольких видов протеинкиназ (ERK, p38, JNK) [72]. Это, в свою очередь, повышает активность ядерных факторов транскрипции в клетках слизистой оболочки желудка [73]. Они играют основную роль в регуляции уровня экспрессии генов, контролирующей пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, стрессовую и воспалительную

реакции [74]. Процесс воспаления регулируется в основном протеинкиназами p38 и JNK. Последняя активируется в достаточной степени только при инфицировании *cagA(+)* штаммами *H. pylori*, что и определяет в таком случае большую степень выраженности воспалительного процесса [72].

Ключевыми провоспалительными цитокинами в организме считаются: *интерлейкин-8* (ИЛ-8) [71, 72, 75] и фактор активации нейтрофилов, синтезируемые в эпителиальных клетках [75]. Наиболее высокий уровень их определяется при инфицировании *cagA(+)* штаммами *H. pylori* [71, 72, 75, 76]. Именно эти цитокины обеспечивают хемотаксис и хемотаксис макрофагов и лейкоцитов и запускают каскад воспалительных реакций, сопровождающихся секрецией различных цитокинов [77, 78, 79].

Водорастворимый протеин *H. pylori* приводит к экспрессии нейтрофилами рецепторов CD11b/CD18, которые стимулируют ICAM-1-опосредованную адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам как *in vitro*, так и *in vivo* [78]. Это, в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции, дегрануляции тучных клеток и агрегации лейкоцитов [80]. Дегрануляция тучных клеток сопровождается выделением из них гистамина, который резко повышает проницаемость сосудов и тем самым способствует поступлению в очаг воспаления нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов [78].

Ген, кодирующий синтез водорастворимого протеина, обнаружен у всех известных на сегодняшний день штаммов *H. pylori* [81]. Вероятнее всего, что этот белок является универсальным для возбудителя. Именно его наличием объясняется тот факт, что инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами наблюдается при геликобактериозе практически во всех случаях. С другой стороны, степень выраженности ее может быть различной, что зависит от влияния других факторов, таких, как уровень обсемененности и адгезии *H. pylori* [2].

Проникновение лейкоцитов и макрофагов через слизистую оболочку сопровождается разрушением межклеточных контактов, высвобождением цитотоксических ферментов и свободных радикалов [82].

Теоретически в последующем должна происходить адгезия лейкоцитов и макрофагов на поверхности бактерий, завершающаяся их фагоцитозом. Однако аммиак, образующийся под влиянием уреазы, способен повреждать мембраны фагоцитов, уменьшая их активность. Более того, уреазы может оказывать прямое ингибирующее действие на фагоцитоз [83]. Гемагглютинины, находящиеся на поверхности мембраны *H. pylori*, тормозят процессы адгезии, что также препятствует фагоцитозу [22]. В результате полного торможения фагоцитоза не

происходит, однако уровень его оказывается крайне низким.

При активации нейтрофилов активируются кислородозависимые бактерицидные механизмы (так называемый «кислородный взрыв») и усиливаются процессы гликолиза [84]. В результате образуются такие соединения, как миелопероксидаза, пероксид водорода, кальпротектин, дефенсины и синглетный кислород. Эти соединения обладают выраженными бактерицидными свойствами [85].

В то же время *H. pylori* продуцирует супероксиддисмутазу – фермент, препятствующий контакту бактериальной клетки с лейкоцитами, и каталазу, которая нейтрализует пероксид водорода в фагоцитарных вакуолях и предохраняет микроорганизм от действия активных радикалов, выделяемых макрофагами [2, 83].

В процессе фагоцитоза макрофаги выделяют ИЛ-1, который активирует Т-хелперы. Последние обеспечивают бласттрансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела [21]. Эти антитела поступают не только в кровь, но и в подслизистый слой желудка, где связываются с бактериями и нейтрализуют их токсины.

В слизистой оболочке желудка наблюдаются усиленная продукция преимущественно IgA-антител, обладающих способностью предотвращать адгезию геликобактерий.

Таким образом, именно IgA принадлежит основная роль в защите от инфекции, вызванной *H. pylori*. Однако при хроническом геликобактериозе защитная функция антител класса А оказывается недостаточной.

Наряду с IgA образуются IgG- и IgM-антитела, которые активируют комплемент и инициируют развитие нейтрофильной реакции [21, 86].

Наиболее известным способом снижения иммунного ответа макроорганизма, который имеется у *H. pylori*, является низкая иммуногенность продуктов его жизнедеятельности и мембранных антигенов. Действительно, липополисахарид клеточной стенки *H. pylori* обладает низкой биологической активностью [87]. Структура липополисахаридного О-специфического антигена у разных штаммов *H. pylori* сходна с антигенами групп крови (по системе Lewis) макроорганизма [88]. Эта антигенная мимикрия может быть причиной образования аутоантител к слизистой оболочке желудка и развития аутоиммунного атрофического гастрита [89, 90].

О-специфический антиген наиболее часто встречается у *cagA(+)* штаммов *H. pylori*. В связи с этим именно эти штаммы, вероятно, чаще вызывают развитие аутоиммунных реакций и приводят к

формированию атрофического гастрита [90]. Необходимо отметить, что связь между *H. pylori*-ассоциированными болезнями желудочно-кишечного тракта и определенными антигенами групп крови по системе Lewis подтверждена только в некоторых исследованиях [91].

В силу низкой иммуногенности *H. pylori* не образуется адекватный уровень специфических антител. У пациентов формируется состояние иммунологической толерантности [2]. В связи с этим можно сделать вывод, что при инфицировании *H. pylori* происходит селекция адаптированного к хозяину фенотипа возбудителя [89]. В ряде исследований установлена географическая зависимость фенотипических особенностей штаммов *H. pylori* [92].

Как известно, основную регуляцию местного иммунного ответа осуществляют Т-лимфоциты. При геликобактерном гастрите наблюдается существенный сдвиг в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2), синтезирующих преимущественно ИЛ-4 и ИЛ-6 [93]. Th1-клетки в основном регулируют клеточный иммунитет, Th2-клетки – реакции гуморального иммунитета [94].

Для формирования адекватного протективного иммунитета необходим смешанный Th1/Th2 ответ. Преимущественный Th2-тип иммунного ответа предопределяет персистенцию бактерий и хронизацию патологического процесса [95]. После эрадикации *H. pylori* нормализуется соотношение числа Th2- и Th1-клеток [96].

Преобладание Th2-клеток и выделяемых ими цитокинов подавляет стимулированную антигенами *H. pylori* пролиферацию лимфоцитов как в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, так и в периферической крови инфицированных. У здоровых лиц такого феномена не наблюдается. Торможение пролиферации лимфоцитов является антигенспецифическим процессом: у тех же пациентов не наблюдается торможения пролиферации лимфоцитов при использовании других стимуляторов, таких, как фитогемагглютинин или дериваты различных белков [97].

Активация Th2-клеточного ответа вызывает преимущественную трансформацию В-лимфоцитов в IgG-продуцирующие плазматические клетки. В то же время IgG не способен обеспечить протективный иммунитет в слизистой оболочке желудка. Небольшое количество плазматических, продуцирующих специфический IgA, не обеспечивает его адекватного уровня.

Транспорт IgA через эпителий и секреция в просвет желудка возможны только в его димерной форме. При геликобактерном гастрите экспрессия

J-цепи во всех плазмоцитах (за исключением IgM-продуцирующих) снижена. Так, в одном исследовании J-цепь IgA была обнаружена только в 38,8% IgA-продуцирующих клеток у пациентов с хроническим гастритом по сравнению с 75,8% у здоровых лиц [98]. Это приводит к нарушению полимеризации IgA, снижению его концентрации в желудочном соке и, как следствие, к увеличению длительности повреждающего действия *H. pylori* на слизистую оболочку желудка [99].

Необходимо отметить, что в экспериментальных исследованиях на обезьянах при остром *H. pylori*-ассоциированном гастрите наблюдалось увеличение числа преимущественно Th1-клеток, а также повышение продукции ИЛ-2, γ -интерферона, фактора некроза опухоли [100].

Инфицирование *H. pylori* стимулирует как местную, так и системную продукцию антител. Системный ответ заключается, как правило, в транзитном повышении уровня IgM с последующим нарастанием уровня специфических IgA и IgG [101]. *H. pylori*-специфические иммуноглобулины классов А и М обнаруживаются в желудочном соке приблизительно у $1/3$ пациентов с геликобактерным гастритом, подтверждая тем самым активацию их местного синтеза [102]. После колонизации желудка *H. pylori* уровень специфического IgM в крови быстро повышается и возвращается к нормальному уровню в течение нескольких дней. В то же время IgG и IgA начинают синтезироваться несколько позже,

однако их уровни сохраняются еще в течение 2 лет, постепенно снижаясь в случае полной эрадикации возбудителя [2].

Влияние *H. pylori* на желудочную секрецию

Кислото- и пепсиновыделительные функции желудка связаны с главными и обкладочными клетками в области тела и дна желудка. Их функциональная активность во многом зависит от продукции G- и D-клетками гастрин и соматостатина соответственно.

При остром инфицировании *H. pylori* подавляется активность H^+ , K^+ -АТФазы, а значит, и кислотности желудочного сока [103]. В дальнейшем основной мишенью для *H. pylori* среди эндокринных клеток слизистой оболочки желудка служат G-клетки (рис. 3).

У подавляющего большинства инфицированных наблюдается гипергастринемия разной степени выраженности. Обусловлена она прежде всего гиперстимуляцией G-клеток цитокинами, которые выделяются клетками воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки. Секреция гастрина резко возрастает при стимуляции ИЛ-1 и фактором некроза опухоли, для которых на мембране G-клеток имеются соответствующие рецепторы [104].

Доказано также, что не только цитокины, но и непосредственный контакт мононуклеаров с G-клетками способен стимулировать секрецию гастрина [105]. Кроме того, при непосредственном контакте бактерий с эпителиоцитами в последних увеличивается содержание ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который среди прочих эффектов приводит к возрастанию продукции гастрина [73]. В свою очередь, гастрин, кроме регуляции секреции желудочного сока, непосредственно стимулирует рост *H. pylori* [106].

С другой стороны, при геликобактерных поражениях слизистой оболочки желудка снижается концентрация соматостатина. Таким образом, влияние этого «естественного ограничителя» секреции гастрина на G-клетки недостаточно [107]. Установлено, что тормозит активность D-клеток ИЛ-8, секретруемый эпителиоцитами под действием *H. pylori* и клетками воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка [108]. Кроме того, *H. pylori* блокирует мРНК соматостатина [109].

Возможным дополнительным фактором, влияющим на выработку гастрина и соматостатина, является непосредственное воздействие на G- и D-клетки локальной щелочной среды бактерий, обусловленной образованием аммиака [21, 22]. Роль соматостатина не ограничивается регуляцией продукции соляной кислоты. Показано, что он не-

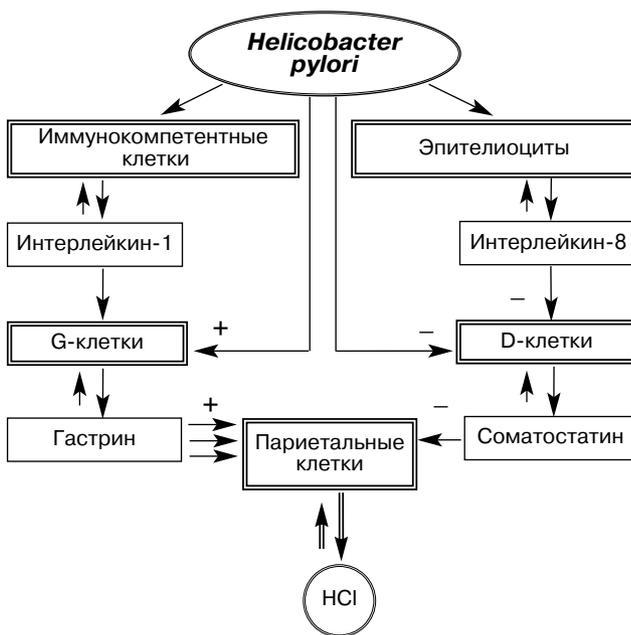


Рис. 3. Механизмы влияния *H. pylori* на продукцию желудочного сока

посредственно подавляет пролиферацию *H. pylori*, то есть увеличивает резистентность организма к инфекции [110].

Главным звеном в реализации максимальной гастринстимулированной секреции HCl является гистамин. Источником его в желудке служат тканевые базофилы (тучные клетки), ECL-клетки и гистаминергические нервные волокна. Наиболее важны ECL-клетки. Тучные клетки, по-видимому, больше участвуют в механизмах репарации, чем в регуляции секреции HCl. Подтверждается это отсутствием корреляции между концентрацией гистамина в крови, содержанием его в слизистой оболочке желудка и количеством тучных клеток. Напротив, такая корреляция четко прослеживается применительно к ECL-клеткам.

Плотность ECL-клеток при дуоденальных язвах увеличена более чем в 3 раза, причем не только в сравнении с нормой, но и с *H. pylori*-гастритом. Отличий в содержании тучных клеток у таких больных найти не удается [111].

P. Vecchi и соавт. (1996) считают, что дуоденальная язва – результат фазного двухступенчатого процесса. По-видимому в 1-й фазе *H. pylori* детерминирует увеличение концентрации гастрин за счет устранения ингибирующего эффекта соматостатина и холецистокинина. Во 2-й фазе длительная гипергастринемия ведет к гиперплазии ECL-клеток с увеличением выработки гистамина и последующей стойкой гиперхлоргидрии – непосредственной причине образования язвы [111].

Хотя эта концепция и не объясняет, почему у одних инфицированных развивается гиперплазия ECL-клеток, а у других нет, она понятно объясняет разницу в секреции HCl, несмотря на почти одинаковую гипергастринемия у больных геликобактерным гастритом и дуоденальной язвой [2].

После эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки содержание гастрин в крови и максимальная кислотная продукция достоверно снижаются [112]. Причем стимулированная продукция соляной кислоты и выработка пепсина снижаются в среднем на $\frac{2}{3}$ сразу же после исчезновения бактерий (параллельно со снижением уровня гастрин в крови) [113], тогда как базальная кислотная продукция снижается только спустя значительное время [114].

Надо отметить, что ни в одном исследовании кислотность желудочного сока не снижалась до нормального уровня. Это можно объяснить тем, что влияние *H. pylori* на желудочную секрецию не только прямое, но и опосредованное – вследствие развития хронического гастрита, а его обратная эволюция требует значительного времени.

Кроме того, у пациентов с язвенной болезнью увеличены количество париетальных клеток и чувствительность их рецепторов к гастрину. Эти эффекты не исчезают после эрадикации *H. pylori* [115]. Вероятно, это конституционально обусловленный феномен, который можно отнести к этиологическим факторам язвенной болезни [2].

У части пациентов с язвенной болезнью имеется гиперплазия G-клеток [116], и их плотность при исчезновении *H. pylori* не уменьшается [117]. Это может быть как наследственно обусловленным, так и приобретенным фактором [2]. Однако изменения ультраструктуры G-клеток у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью исчезают после уничтожения бактерий [118]. В то же время у всех пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеется дефицит D-клеток в антральном отделе по сравнению с таковым показателем в группе неинфицированных *H. pylori* лиц. Причем после эрадикации *H. pylori* число D-клеток, содержание мРНК соматостатина и концентрация самого соматостатина в ткани увеличиваются [117].

Кроме того, при инфицировании штаммами *cagA(+)* отмечается повышение общего уровня пепсиногенов и уменьшение соотношения уровней пепсиногенов A/C, что также повышает агрессивные свойства желудочного сока [119].

Таким образом, *H. pylori* нарушает секрецию гастроинтестинальных гормонов, увеличивая секрецию гастрин, что приводит к возрастанию продукции HCl в желудке. Не исключено ее влияние на секрецию других гормонов или на чувствительность к ним соответствующих рецепторов.

Влияние *H. pylori* на состояние слизистой оболочки желудка

По данным электронной микроскопии, наиболее ранней реакцией эпителиоцитов на *H. pylori* является гиперплазия микроворсинок, что препятствует прилипанию бактерий к цитоплазматической мембране. Но в дальнейшем бактерии разрушают их с помощью своих токсинов и тесно соединяются с мембраной клеток [2].

Выделяющиеся бактериальные ферменты – фосфолипазы, протеазы, муциназа – разрушают защитный слизистый барьер желудка и воздействуют на мембраны клеток желудочного эпителия. Фосфолипазы бактерий повреждают фосфолипидные слои клеточной оболочки эпителиоцитов. При этом клеточная мембрана переходит из гидрофобного состояния в гидрофильное. Это снижает резистентность клеток желудочного эпителия к соляной кислоте. Аммиак, образующийся под влияни-

ем геликобактера, соединяется с соляной кислотой и образует цитотоксические продукты, в том числе гидроксамин и монохлорамин. Это обстоятельство усугубляет повреждение клеток желудочного эпителия [77].

Колонизация *H. pylori* желудка приводит к активированию макрофагов и нейтрофилов в слизистой оболочке. В результате развивается каскад химических реакций с образованием соединений активного кислорода. Бактерии вырабатывают ряд ферментов, нейтрализующих эти активные метаболиты. В то же время в самой эпителии реактивный кислород и миелопероксидаза активированных лейкоцитов вызывают тяжелые деструктивные изменения. Таким образом, защитная реакция повреждает собственные клетки слизистой оболочки [2].

Определенное значение в повреждении клеток слизистой оболочки имеет активирование циклооксигеназы-2 и нитрооксидсинтазы в эпителиоцитах [120].

Инфицирование *H. pylori*, с одной стороны, приводит к повреждению слизистого барьера желудка и большей уязвимости эпителиоцитов, а с другой, повышает агрессивные свойства (кислотность) желудочного сока. Совокупность этих процессов усугубляет повреждение клеток слизистой оболочки желудка, вызывает их дистрофию и гибель, что облегчает проникновение геликобактера вглубь слизистой оболочки [21].

В ответ на длительное перманентное повреждение желудочного эпителия усиливается и становится постоянной пролиферация эпителиальных клеток в антральном отделе и в теле желудка [121].

Пролиферация усиливается за счет ослабления функции кейлонов [2] и повреждения бактериями межклеточных контактов [21]. Темпы пролиферации эпителиоцитов коррелируют с выраженностью воспаления. Наибольшим стимулирующим влиянием на пролиферацию обладают цитотоксические штаммы *H. pylori* – *cagA(+)* *vacA(+)* подтипа *s1a* [2, 122].

Следует отметить, что нормализация пролиферации после эрадикации *H. pylori* в антральном отделе наступает быстро, а в теле желудка затягивается на более длительный срок (около полугода) [121]. Это указывает на то, что усиление пролиферации связано не только с самим возбудителем, но и со степенью воспаления.

В антральном отделе существенную роль играет активность гастрита, которая снижается и даже исчезает при резком уменьшении числа бактерий, а в теле желудка, очевидно, важное значение в стимуляции пролиферации имеет лимфоцитарная инфильтрация, которая после эрадикации *H. pylori*

уменьшается медленно – по мере естественной элиминации клона лимфоцитов [2].

Среди механизмов лимфоцитарной стимуляции пролиферации наибольшее внимание привлекают различные ИЛ и факторы роста. На мембране эпителиоцитов в ответ на действие аммония и токсинов, продуцируемых *H. pylori*, возникает экспрессия соответствующих рецепторов. Недавно было доказано, что на эпителиоцитах при геликобактерном гастрите резко увеличена экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста, а этот механизм является универсальным и одним из самых мощных для стимуляции пролиферации [123].

H. pylori нарушает не только пролиферацию эпителия, но и влияет на обратный процесс – апоптоз. При геликобактерном гастрите апоптозу подвергается значительно большее количество клеток, чем в норме, причем это явление полностью обратимо при эрадикации *H. pylori* [124].

Активация апоптоза на фоне усиления пролиферации вполне естественна. В этом случае появляется больше незрелых клеток, которые быстрее повреждаются и поэтому элиминируются естественным биологическим путем – с помощью апоптоза [125].

Интересен факт, что апоптозный индекс у пациентов, инфицированных *cagA(+)* *vacA(+)* *s1a*-штаммом *H. pylori*, ниже, чем у пациентов, инфицированных *cagA(-)* штаммами [122]. При инфицировании такими штаммами *H. pylori* отмечаются значительная стимуляция пролиферации и одновременно уменьшение апоптоза, что дает возможность выжить эпителиоцитам с поврежденной ДНК, и эти повреждения (мутации) могут накапливаться. Значение накопления мутаций в канцерогенезе общеизвестно и считается ключевым [2].

Под воздействием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка развиваются процессы дистрофии и атрофии. Это уменьшает продукцию желудочной слизи, которая предохраняет эпителий от действия агрессивных факторов желудочного сока и приводит к развитию кишечной метаплазии. По мере прогрессирования последней в слизистой оболочке появляется все больше клеток, лишенных рецепторов к *H. pylori*, что снижает возможности бактерий к адгезии [2, 126].

Постепенно воспалительный процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка, начинают преобладать атрофические изменения слизистой оболочки, развивается диффузный атрофический пангастрит. Эти процессы сопровождаются снижением кислотности желудочного сока вплоть до ахлоргидрии, что неблагоприятно сказывается на *H. pylori*. Резкое уменьшение количества рецепторов к адгезинам бактерий на метаплазированной

ванном эпителии и повышение уровня рН желудочного содержимого определяют отсутствие бактерий в слизистой оболочке желудка на этом этапе болезни [21].

После эрадикации *H. pylori* снижается степень воспаления и атрофии в слизистой оболочке антрального отдела желудка, но кишечная метаплазия сохраняется на прежнем уровне [127].

Гиперплазия и метаплазия желудочного эпителия значительно увеличивают риск развития рака желудка и MALT-лимфомы [128]. Результаты множества эпидемиологических исследований продемонстрировали этот риск, особенно когда *H. pylori*-инфекция была приобретена в детстве. Они заставили Всемирную организацию здравоохранения определить данный микроорганизм как канцероген 1-го типа [129].

Механизмы возникновения язвы желудка

H. pylori увеличивает частоту язвообразования либо в результате уменьшения действия факторов защиты, либо за счет увеличения влияния факторов агрессии в желудке [37]. Однако это не может в полной мере объяснить образование язвы желудка.

Оказалось, что липополисахариды наружной мембраны *H. pylori* обладают свойством взаимодействовать с ламинином базальной мембраны эпителия желудка. Это разрывает его связь с интегрином, вследствие чего нарушается целостность эпителиального покрова – эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и слущиваются с образованием микродефектов на поверхности слизистой оболочки [130, 131]. Однако прямого действия *H. pylori* на эпителий недостаточно для его разрушения и образования дефекта.

Под влиянием метаболитов реактивного кислорода и миелопероксидазы активированных лейкоцитов развиваются тяжелые деструктивные изменения эпителия [2, 132] и повреждаются эндотелий мелких сосудов, что нарушает микроциркуляцию и трофику стенки желудка [133].

Кроме того, активируется фактор агрегации тромбоцитов. В результате в микрососудах слизистой оболочки желудка образуются тромбоцитарные агрегаты, а затем – обтурирующие пристеночные тромбы [22, 134]. Это может быть причиной очаговых инфарктов слизистой оболочки желудка, что влечет за собой ее изъязвление. Через поврежденные участки усиливается обратный ток ионов водорода, усугубляя повреждение тканей. Таким образом можно представить себе связь между *H. pylori* и язвой желудка [2].

При любом повреждении слизистой оболочки усиливается пролиферация эпителия. В краях не

только острых язв, но и хронических резко увеличивается количество делящихся клеток. Пролиферация эпителия в краях хронических язв всегда усилена. Но эпителий, наползающий с краев язв на дно, не полностью дифференцирован. В нем очень мало или почти нет мукоида, поэтому он становится легкоуязвимым для соляной кислоты и пепсина, что препятствует заживлению язвенного дефекта.

Кроме того, в зоне изъязвления отмечается недостаточное кровоснабжение, также способствующее пролонгированию существования язвы. Это подтверждается тем, что большинство хронических язв локализуется на малой кривизне, где кровоснабжение слабее, чем в других отделах желудка. При сокращении мышц стенки желудка расположенные здесь артерии сдавливаются, что может вызывать локальную ишемию и некроз.

Регенерация слизистой оболочки как физиологическая, так и репаративная обеспечивается соотношением новообразования клеток и их гибели, в первую очередь путем апоптоза. При язвенной болезни увеличивается пролиферация эпителия, а в еще большей степени – апоптоз. В экспериментальных исследованиях показано, что пролиферация в краях язв увеличивается на 40%, а гибель клеток путем апоптоза – на 270% [135]. Это может рассматриваться как серьезная причина задержки репаративной регенерации.

Непосредственно *H. pylori* не может усиливать апоптоз, так как в краях язв (на регенерирующем эпителии) нет условий для его существования. Вероятно, главную роль в этом играют аммиак и липополисахариды бактерий [2]. При этом активируются Fas-рецепторы (CD95), которые называют «рецепторами смерти». После присоединения к этому рецептору специфического лиганда наступает гибель клетки.

Поставщиками лигандов служат лимфоциты и сами эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка. Активация лигандов также происходит под влиянием *H. pylori* [136]. Кроме того, при *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни усилена активность генов, стимулирующих апоптоз (*bax*), и снижена активность ингибиторов (*bcl-2*) [137].

Возникновение изъязвления в гастродуоденальной зоне усиливает секрецию *эпидермального фактора роста* (ЭФР) и увеличивает экспрессию соответствующих рецепторов на эпителиоцитах. Возрастает также синтез PGE₂, стимулирующего ангиогенез, пролиферацию эпителия и выработку факторов роста. При инфицировании *H. pylori* снижается содержание ЭФР и PGE₂ в слизистой оболочке желудка [136]. Все это тормозит эпителизацию образовавшихся дефектов.

При увеличении концентрации аммиака в желудочном соке резко возрастает концентрация гидроксипролина в дне язв, больше откладывается коллагена III типа [138]. Коллаген III типа – это незрелый коллаген, который преобладает в ранние фазы воспаления, при формировании келоидных рубцов.

Итак, в дне и краях хронических язв развивается рубцовая ткань, нарушающая трофику новообразованной слизистой оболочки и способствующая рецидивированию язв.

Механизм возникновения язвы двенадцатиперстной кишки

Колонизация антрального отдела желудка *H. pylori* приводит, как указывалось выше, к гиперсекреции соляной кислоты и инфильтрации слизистой оболочки лимфоцитами, снабженными рецепторами для нейротрансмиттеров, усиливающих моторную функцию желудка. Кроме того, *H. pylori* влияет на моторику желудка посредством изменения чувствительности рецепторов к холецистокинину [139]. Все это обуславливает выброс кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Частое попадание желудочного сока с низким рН в двенадцатиперстную кишку в течение длительного времени постепенно приводит к желудочной метаплазии эпителия кишки. Это подготавливает «почву» для проникновения *H. pylori* в кишечник: там появляются эпителиоциты с соответствующими рецепторами. Далее патологический процесс протекает аналогично таковому в желудке. Метаплазированный эпителий двенадцатиперстной кишки колонизируется *H. pylori*, повреждаются эпителиоциты, возникают дуоденит, разрушение защитного слоя слизи и изъязвление. Затем чередуются процессы изъязвления и регенерации с формированием хронической дуоденальной язвы – субстрата язвенной болезни [140]. Надо отметить, что для язвенной болезни характерна высокая степень обсемененности *H. pylori* луковицы двенадцатиперстной кишки [141].

Одного инфицирования *H. pylori* для развития хронической язвы недостаточно. Она возникает лишь при наличии ряда других факторов, в первую очередь генетических. Таким образом, только сочетание наследственных факторов с инфицированием *H. pylori* создает предпосылки к развитию язвенной болезни [2]. Об этом же свидетельствуют и результаты эпидемиологических исследований.

В последние десятилетия отмечается постоянный рост кислотности желудочного сока у жителей большинства развитых стран. Косвенное подтверждение этому – значительное увеличение числа

больных рефлюкс-эзофагитом [142]. То, что при этом заболеваемость дуоденальной язвой неуклонно снижается, можно объяснить только резким уменьшением инфицированности *H. pylori* в развитых странах [143].

При уничтожении *H. pylori* рецидивов болезни не возникает. Ремиссия длится до тех пор, пока не происходит реинфекция *H. pylori*, частота которой не превышает 1,5% в год для взрослых [144].

Неясна точная роль *H. pylori* в развитии язвенного кровотечения. Вероятно, от степени инфицирования зависит частота эпизодов кровотечения, но не его тяжесть [145].

***Helicobacter pylori* и онкологические заболевания желудка**

Инфицирование *H. pylori* приводит к увеличению риска развития не только язвенной болезни, но и рака желудка [1, 55, 146, 147]. Колонизация *H. pylori* слизистой оболочки желудка неизменно сопровождается возникновением воспаления и хронического гастрита, хотя это часто протекает бессимптомно. Однако у большинства инфицированных не развивается более тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта. Вероятно, исход инфекции определяется комбинированным влиянием факторов, включая варибельность микроорганизмов и ответа хозяина на инфекцию, воздействие окружающей среды. Штаммы *H. pylori* высокогетерогенны, и *cagA(+)* штаммы вызывают наиболее выраженное воспаление и высокий уровень секреции цитокинов [148], что предопределяет важную роль *cagA* в развитии рака желудка [149].

При хроническом *H. pylori*-гастрите происходит потеря железистых структур слизистой оболочки желудка с формированием атрофического гастрита [150], развиваются кишечная метаплазия и дисплазия, что увеличивает риск развития рака желудка, особенно его дистального отдела [55].

Новообразования в проксимальном отделе желудка, составляющие до 50% всех онкологических заболеваний желудка в промышленных странах, не связаны с *H. pylori* [45]. Результаты контролируемых исследований, проведенных в 1972–1986 гг. в Норвегии, включавшие 101 601 человека, продемонстрировали выраженную положительную корреляцию между *H. pylori*-инфекцией и некардиальным раком желудка и статистически достоверную отрицательную корреляцию с раком кардии [151]. Оказалось, что у пациентов с наследственно отягощенным по раку желудка анамнезом частота инфицирования *H. pylori* значительно выше, чем в спорадических случаях онкологического заболевания [152, 153]. Эти результаты подтверждают роль

H. pylori-инфекции как фактора риска некардиального рака желудка.

Недавнее признание *H. pylori*-ассоциированного гастрита общим патогенным фактором для множества разнообразных гастроудоденальных болезней позволило предположить, что основой их развития является вовлечение местной иммунной системы слизистой оболочки [154]. Имеется одна характерная особенность в этом процессе – это мононуклеарная и лимфоплазмноклеточная инфильтрация в пределах слизистой оболочки, длительно поддерживающая хроническое воспаление. Обнаружена тесная корреляция между распространенностью лимфоидных фолликулов и мононуклеарных инфильтратов и плотностью заселения *H. pylori* желудка.

Лимфоидные фолликулы никогда не обнаруживаются в нормальной слизистой оболочке желудка, и их появление при *H. pylori*-ассоциированном гастрите является веским доказательством того, что это предшественники MALT-лимфомы [1, 56, 128, 155]. Прежде чем лимфома возникает, в желудке развивается ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидная ткань (MALT), что рассматривается как часть ответа на иммунологический стимул. В большинстве случаев это ответ на инфекцию *H. pylori*.

Таким образом, индуцированная *H. pylori* активация Т-лимфоцитзависимых В-клеток может служить причиной MALT-лимфомы [156]. Клинические исследования показали, что у ряда пациентов с лимфомой желудка антигеликобактерная терапия может приводить к регрессу опухоли [55, 128, 157].

Инфекция *H. pylori* фактически всегда хроническая. У большинства пациентов она продолжается десятилетиями. Самопроизвольного излечения практически не бывает. Имеется достаточно данных, что *H. pylori*-гастрит увеличивает риск развития рака желудка. Однако, вопреки большинству

других признанных канцерогенов, экспериментальных подтверждений онкогенеза *H. pylori*-инфекции не хватает. Следовательно, объяснения эти гипотетические [158].

В онкогенезе кишечная метаплазия имеет критическое значение в последовательной прогрессии от хронического активного гастрита, хронического атрофического гастрита и дисплазии к раку желудка. Поэтому повреждения эпителия кишечного типа рассматриваются как предшественники рака желудка [159]. *H. pylori*-инфекция может увеличивать риск развития рака желудка в 2,8–6 раз [35, 128]. Кишечная метаплазия и *H. pylori*-инфекция связаны с желудочным онкогенезом возрастнo-зависимым образом. Причем возраст и инфекция являются независимыми факторами риска развития метаплазии [3].

Результаты недавнего исследования в Китае в районах с относительно низким риском развития рака желудка показывают, что инфекция *H. pylori* была фактором риска развития и прогрессии преждевременных предраковых изменений желудка, таких, как кишечная метаплазия и дисплазия. Распространенность *H. pylori* была самой низкой (19%) среди пациентов с нормальной слизистой оболочкой, устойчиво повышаясь до 35% при поверхностном гастрите, 56% – при хроническом атрофическом гастрите, 80% – при кишечной метаплазии и 100% – при дисплазии [160].

Однако остается одна важная проблема: при какой степени *H. pylori*-индуцированные предраковые изменения будут регрессировать или по крайней мере прекратится их прогрессирование после успешной эрадикации бактерий. Вообще полагается, что за исключением низкодифференцированных желудочных MALT-лимфом на некоторой стадии *H. pylori*-инфекция больше не требуется для прогрессирования патологического процесса и трансформации в рак желудка [3].

Литература

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века. РМЖ 2000; 17:697-703.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х; 1998.
3. Periti P., Tonelli F., Capurso L., Nicoletti P. Managing *Helicobacter pylori* infection in the new millennium: a review. J Chemotherapy 1999; 11(Suppl 4):3-55.
4. Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1:1273-5.
5. Marshall B.J., McGeachie D.B., Rogers P.A., Glancy R.J. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. Med J Aust 1985; 142:436-9.
6. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T., et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. Int J System Bacteriol 1989; 39:397-405.
7. Ernst P.B., Gold B.D. The Disease Spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Ann Rev Microbiol 2000; 54:615-40.

8. Blaser M.J. Clinical review. Science, medicine, and the future. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316:1507-10.
9. Feldman R.A., Eccersley A.J.P., Hardie J.M. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. *Brit Med Bull* 1998; 54:39-53.
10. Blaser M. Ecology of *Helicobacter pylori* in Human stomach. *J Clin Invest* 1997; 100:759-62.
11. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*. *БОП* 2000; 1:8-14.
12. Bode G., Mauch F., Malferteiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111:483-90.
13. Williams C.L. *Helicobacter pylori*: bacteriology and laboratory diagnosis. *J Infect* 1997; 34:1-5.
14. Scott D., Weeks D., Melchers K., Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43 (Suppl 1): S56-S60.
15. Mobley H.L.T. *Helicobacter pylori* factors associated with disease development. *Gastroenterology* 1997; 113:S21-8.
16. Armstrong J.A., Wee S.H., Goodwin C.S., Wilson D.H. Response of *Campylobacter pylori* to antibiotics, bismuth and an acid-reducing agent *in vitro* – an ultrastructural study. *J Med Microbiol* 1987; 24:343-50.
17. Stratton C.W. Mechanisms of action for antimicrobial agents: general principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. In: Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, fourth edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 579-603.
18. Goodwin C.S., McCulloch R.K., Armstrong J.A., Wee S.H. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pylori*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol* 1987; 19:257-67.
19. Vaara M., Vaara T. Polycations as outer membrane-disorganizing agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24:114-22.
20. Vaara M., Vaara T. Polycations sensitize enteric bacteria to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24:107-13.
21. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Москва: Мед лит; 1999.
22. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. Москва: Мед кн; 2000.
23. Bjorkholm B., Zhukhovitsky V., Lofman C., et al. *Helicobacter pylori* Entry into human gastric epithelial cells: a potential determinant of virulence, persistence, and treatment failures. *Helicobacter* 2000; 5:148-54.
24. Cole S.P., Cirillo D., Kagnoff M.F., et al. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce interleukin-8 secretion. *Infect Immun* 1997; 65:843-6.
25. Shimoyama T., Crabtree J.E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43(Suppl 1):S2-S5.
26. Solnick J.V., Schauer D.B. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:59-97.
27. Atherton J.C. *H. pylori* virulence factors. *Br Med Bull* 1998; 54:105-20.
28. Figura N. Are *Helicobacter pylori* differences important in the development of *Helicobacter pylori*-related diseases? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:367-74.
29. Leunk R.D., Johnson P.T., David B.C., et al. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988; 26:93-9.
30. Van Doorn L.-J., Figueiredo C., Megraud F., et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999; 116:823-30.
31. Torres A., Perez-Perez G., Goreia Buey M., Pajares J. Immunological adhesion molecules on gastric mucosa. Does *H. pylori*, and specifically cagA⁺ strains influence its expression? *Gut* 1995; 37 (Suppl 1):A34.
32. Atherton J.C., Peek R.M., Tham K.T., et al. Quantitative culture of *Helicobacter pylori* in gastric antrum: association of bacterial density with duodenal ulcer status and infection with cagA positive bacterial strains, and negative association with serum IgG levels. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89:1322.
33. Evans D.G., Queiroz D.M.M., Mendes E.N., Evans D.J.-Jr. *Helicobacter pylori* cagA status and s and m alleles of vacA in isolates from individuals with a variety of *H. pylori*-associated gastric diseases. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3435-7.
34. Yamaoka Y., El-Zimaity H.M.T., Gutierrez O., et al. Relationship Between the cagA 3' Repeat Region of *Helicobacter pylori*, Gastric Histology, and Susceptibility to Low pH. *Gastroenterology* 1999; 117:342-9.
35. Parsonnet J., Friedman G.D., Orentreich N., Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with cagA positive or cagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40:297-301.
36. Holton J., Vaira D., Menegatti M., Miglioli M., editors. *Helicobacter pylori* therapy – advances and opportunities. Milano: Mosby-Wolfe; 1998.
37. Figura N. Determinants of pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *J Chemother* 1999; 11 (Suppl 2):22.
38. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *Helicobacter pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000; 3:7-11.
39. Donahue J.P., Peek R.M., van Doorn L.-J., et al. Analysis of iceA1 transcription in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000; 5:1-12.
40. Gunn M.C., Stephens J.C., Stewart J.D., Rathbone B.J. Detection and typing of the virulence determinants cagA and vacA of *Helicobacter pylori* directly from biopsy DNA: are in vitro strains representative of in vivo strains? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:683-7.
41. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl 1):79-96.
42. Atherton J.C., Cao P., Peek P.M. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270:17771-7.

43. Sipponen P. *Helicobacter pylori* gastritis-epidemiology. J Gastroenterol 1997; 32:273-7
44. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит (гастроудоденит), язвенная болезнь и другие геликобактер-ассоциированные заболевания. По материалам 12-го международного форума по изучению гастродуоденальной патологии и *Helicobacter pylori*. 2–4 сентября 1999 года. Хельсинки. Рос гастроэнтерол журн 1999; 4:38-42.
45. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. Gut 1998; 43 (Suppl 1):S6-S9.
46. Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Infect 1999; 5:1-11.
47. Справочник практического врача по гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта. Москва: Советский спорт; 1999. 432 с.
48. Repogle M.L., Glaser S.L., Hiatt R.A., et al. Biological sex as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in healthy young adults. Am J Epidemiol 1995; 142:856-63.
49. Gill H.H., Desai H.G. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disorders in India-lessons from epidemiology. J Clin Gastroenterol 1993; 16:6-9.
50. Dominici P., Bellentani S., Di Biase A.R., et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. BMJ 1999; 319:537-41.
51. Hildebrand P., Meyer-Wyss B.M., Mossi S., Beglinger C. Risk among gastroenterologists of acquiring *Helicobacter pylori* infection: case-control study. BMJ 2000; 321:149.
52. Rappuoli R. Vaccination against stomach ulcers caused by *Helicobacter pylori*. Proceedings of the 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 21–24, 1999. Clin Microbiol Infect 1999; 5 (Suppl 3):44.
53. Bogder K., Crabtree J.E. *Helicobacter pylori* and gastric inflammation. Brit Med Bull 1998; 54:139-50.
54. Marshall B.J. *Helicobacter pylori*: the etiologic agent for peptic ulcer. JAMA 1995; 274:1064-6.
55. Kuipers E.J. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12 (Suppl 1):25-36.
56. Du M.-Q., Isaacson P.G. Recent advances in our understanding of the biology and pathogenesis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma – Review. FORUM Trends Exp Clin Med 1998; 8:162-73.
57. Raiha I., Kemppainen H., Kaprio J., et al. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a Nationwide Twin Cohort Study. Arch Intern Med 1998; 158:698-704.
58. Henriksson A.E., Edman A.C., Nilsson I., Bergquist D., Wadstrom T. *Helicobacter pylori* and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1998; 33:1030-3.
59. Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond helicobacter. BMJ 1998; 316:538-41.
60. Correa P., Schmidt B.A. The relationship between gastric cancer frequency and the ratio of gastric to duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2):13-9.
61. Cheng Y., Macera C.A., Davis D.R., Blair S.N. Physical activity and peptic ulcers. West J Med 2000; 173:101-7.
62. Mizushima T., Sugiyama T., Kobayashi T., et al. Decreased adherence of *cagG*-deleted *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells in Japanese clinical isolates. Helicobacter 2002; 7:22-9.
63. Dunn B.E., Vakil N.B., Schneider B.G., et al. Localization of *Helicobacter pylori* urease and heat shock protein homolog in human gastric biopsies. Infect Immun 1997; 65:1181-8.
64. Bell G.D. Clinical practice – breath tests. Br Med Bull 1998; 54:187-93.
65. Icatlo F.C., Goshima H., Kimura N., Kodama Y. Acid-Dependent Adherence of *Helicobacter pylori* Urease to Diverse Polysaccharides. Gastroenterology 2000; 119:358-67.
66. Berger A. Scientists discover how helicobacter survives gastric acid. BMJ 2000; 320:268.
67. Oderda G., Dellollo D., Form O., et al. Mucus gel layer adherent to gastric mucosa in children with *Helicobacter pylori* gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3 (Suppl 1):58.
68. Shimizu T., Akamatsu T., Sugiyama A., et al. *Helicobacter pylori* and the surface mucus gel layer of the human stomach. Helicobacter 1996; 1:207-18.
69. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.-S., Sternberg L.R., Bresalier R.S. Inhibition of Gastric Mucin Synthesis by *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2000; 118:1072-9.
70. Dorrell N., Martino M. C., Stabler R. A., et al. Characterization of *Helicobacter pylori* PIdA, a phospholipase with a role in colonization of the gastric mucosa. Gastroenterology 1999; 117:1098-104.
71. Moran A.P. The role of lipopolysacchande in *Helicobacter pylori* pathogenesis. Aliment Phatmacol Ther 1996; 10 (Suppl 1):57-64.
72. Keates S., Keates A.C., Warny M., et al. Differential Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases in AGS Gastric Epithelial Cells by *cag+* and *cag-* *Helicobacter pylori*. J Immunology 1999; 163:5552-9.
73. Van den Brink G.R., ten Kate F.J., Ponsioen C.Y., Rive M.M., Tytgat G.N., van Deventer S.J., Peppelenbosch M.P. Expression and Activation of NF-B in the Antrum of the Human Stomach. J Immunology 2000; 164:3353-9.
74. Thanos D, Maniatis T. NF-kappa B: a lesson in family values. Cell 1995; 80:529-32.
75. Rieder G., Einsiedl W., Hatz R.A., et al. Comparison of CXC chemokines ENA-78 and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. Infection and Immunity 2001; 69:81-8.
76. Peek R.M. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. *Helicobacter pylori* strain-specific activation of signal transduction cascades related to gastric inflammation. AJP – GI 2001; 280 (4): G525-30.
77. Mobley H. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Alim Pharmacol Ther 1996; 10 (Suppl 1):57-64.
78. Yoshida N., Granger D.N., Evans D.J., et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology 1993; 105:1431-40.
79. Kirn J.S., Jung H.C., Kirn J.M., Song I.S., Kirn C.Y. Interleukin-8 expression by human neutrophils activated

- by *Helicobacter pylori* soluble proteins. Scand J Gastroenterol 1998; 33:1249-55.
80. Kurose I., Granger D., Evans D.J., et al. *Helicobacter pylori*-induced microvascular protein leakage in rats: role of neutrophils, mast cells, and platelets. Gastroenterology 1994; 107:70-9.
 81. Crabtree J. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 (Suppl 1):29-37.
 82. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*. Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Омск; 1997. с. 14-9.
 83. Makristathis A., Rokita E., Labigne A., et al. Highly significant role of *Helicobacter pylori* urease in phagocytosis and production of oxygen metabolites by human granulocytes. J Infect Dis 1998; 177:803-6.
 84. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск; 1989.
 85. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. Москва; 1996.
 86. Rautema R., Rautelin H., Puolakkainen P., et al. Survival of *Helicobacter pylori* from complement lysis by binding of GPI-anchored protectin (CD59). Gastroenterology 2001; 120:470-9.
 87. Kirkland T.S., Viriyakosol S., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide can activate 70Z/3 cells via CD 14. Infect Immun 1997; 65:604-8.
 88. Kobayashi K., Sakamoto J., Kito T., et al. Lewis blood group-related antigen expression in normal gastric epithelium, intestinal metaplasia, gastric adenoma and gastric carcinoma. Am J Gastroenterol 1993; 88:919-24.
 89. Wirth H.P., Yang M., Peek R.M., Tham K.T., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. Gastroenterology 1997; 113:1091-8.
 90. Appelmelk B.J., Faller G., Claeys D., Kirchner T., Vandenbroucke-Grauls CMJE. Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. Trends Immunol Today 1998; 19:296-9.
 91. Taylor D.E., Rasko D.A., Sherburne R., Ho C., Jewell L.D. Lack of correlation between Lewis antigen Expression by *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells in infected patients. Gastroenterology 1998; 115:1113-22.
 92. Hynes S.O., Broutet N., Wadstrom T., et al. Phenotypic variation of *Helicobacter pylori* isolates from geographically distinct regions detected by lectin typing. J Clin Microbiol 2002; 40:227-32.
 93. Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keeling P.W. Enhanced T-helper 2 lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. Ir J Med Sci 1996; 165:37-9.
 94. Соколов Е.И., Глан П.В., Гришина Т.И. Клиническая иммунология. Москва: Медицина; 1998.
 95. Radcliff F., Ramsay A., Lee A. Is a mixed Th1/Th2 response necessary for effective immunity against *Helicobacter*? Gut 1997; 41 (Suppl 1):A60.
 96. Ren Z., Pang G., Lee R., et al. Circulating T-cell response to *Helicobacter pylori* infection in chronic gastritis. Helicobacter; 5:135-41.
 97. Fan X.J., Chua A., Shahi C.N., et al. Gastric T lymphocyte responses to *Helicobacter pylori* in patients with *H. pylori* colonisation. Gut 1994; 35:1379-84.
 98. Berstad A., Valnes K., Brandtzaeg P. Mucosal IgA-producing cells show reduced J-chain expression in chronic gastritis. Gut 1997; 41 (Suppl 1):A18-9.
 99. Watanabe T., Goto H., Arisawa T., et al. Local immune response in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa: investigation of Hp-specific IgA in gastric juice. Gut 1997; 41 (Suppl 1):A62.
 100. Mattapallil J.J., Dandekar S., Canfield D.R., Solnick J.V. A predominant Th1 type of immune response is induced early during acute *Helicobacter pylori* infection in rhesus macaques. Gastroenterology 2000; 118:307-15.
 101. Kirchner T., Steininger H., Faller G. Immunopathology of *Helicobacter pylori* gastritis. Digestion 1997; 58 (Suppl 1):14-6.
 102. Watanabe T., Goto H., Arisawa T., et al. Relationship between local immune response to *Helicobacter pylori* and the diversity of disease: investigation of *H. pylori*-specific IgA in gastric juice. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12:660-5.
 103. Gooz M., Hammond C.E., Larsen K., Mukhin Y.V., Smolka A.J. Inhibition of human gastric H⁺-K⁺-ATPase-subunit gene expression by *Helicobacter pylori*. AJP – GI 2000; 278 (6):G981-91.
 104. Weigert N., Schaffer K., Schusdziarra V., et al. Gastrin secretion from primary cultures of rabbit antral G cells: stimulation by inflammatory cytokines. Gastroenterology 1996; 110:147-54.
 105. Lehmann F.S., Golodner E.H., Wang J., et al. Mononuclear cells and cytokines stimulate gastrin release from canine antral cells in primary culture. Am J Physiol 1996; 270 (5 Pt 1): G783-8.
 106. Chowder M.Y., Keller N., Tal R., et al. Human gastrin: a *Helicobacter pylori*-specific growth factor. Gastroenterology 1999; 117:1113-8.
 107. Zavros Y., Reider G., Ferguson A., et al. Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282:175-83.
 108. Konagaya T., Kusugami K., Nishio Y., et al. Negative correlation between somatostatin levels and interleukin-8 activity in gastric antral mucosa. Gut 1997; 41 (Suppl 1):A24.
 109. Sumii M., Sumii K., Tari A., et al. Expression of antral gastrin and somatostatin mRNA in *Helicobacter pylori*-infected subjects. Am J Gastroenterol 1994; 89:1515-9.
 110. Yamashita K., Kanero H., Yamamoto S., et al. Inhibitory effect of somatostatin on *Helicobacter pylori* proliferation *in vitro*. Gastroenterology 1998; 115:1123-30.
 111. Bechi P., Romagnoli P., Bacci S., et al. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer: evidence for a histamine pathways-involving link. Am J Gastroenterol 1996; 91:2338-43.
 112. Peterson W.L. Gastrin and acid in relation to *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 (Suppl 1):97-102.
 113. El-Omar E., Penman L., Dorrian C.A., et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid

- secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993; 34:1060-5.
114. Laszewicz W., Gabryelewicz A., Zaremba-Woroniecka A. *Helicobacter pylori* infection and gastric secretion in duodenal and gastric ulcer patients – the effect of eradication after one year. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48:353-64.
 115. Moss S.F., Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1993; 34:888-92.
 116. Зверков И.В., Исаков В.А., Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*, эндокринные клетки слизистой оболочки желудка и их функция при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Арх пат* 1996; 1:33-7.
 117. Queiroz D.M., Mendes E.N., Rocha G.A., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antral gastrin and somatostatin-immunoreactive cell density and gastrin and somatostatin concentrations. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:858-64.
 118. Sugamata M., Ihara T., Todate A., et al. Ultrastructural study of antral G cells in patients with duodenal ulcers: effect of *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1997; 2:118-22.
 119. Webb P. M., Crabtree J. E., Forman D., and the Eurogast Study Group. Gastric Cancer, Cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study. *Gastroenterology* 1999; 116:269-76.
 120. Fu S., Ramanujam K.S., Wong A., Fantry G.T., et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology* 1999; 116:1319-29.
 121. Murakami K., Fujioka T., Kodama R., et al. *Helicobacter pylori* infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. *J Gastroenterol* 1997; 32:184-8.
 122. Peek P.M., Moss S.F., Tham K.T., et al. *Helicobacter pylori cagA*⁺ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:863-8.
 123. Konturek P.C. Physiological, immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to *H. pylori*-derived gastrotoxins. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48:3-42.
 124. Moss S.F., Calam J., Aganval B., et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:498-501.
 125. Mannick E.E., Bravo L.E., Zarama G., et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996; 56:3238-43.
 126. Stolte M., Kroher C., Meining A., et al. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:28-33.
 127. Sung J.J.Y., Lin S.-R., Ching J.Y.L., Zhou L.-Y., To K.F., Wang R.-T., et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a Prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7-14.
 128. Kuipers E.J. *Helicobacter pylori*, MALT lymphoma and gastric cancer. *J Chemother* 1999; 11 (Suppl 2):25.
 129. International Agency for Research on Cancer, Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. 1994; 61.
 130. Moron A.P. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl 1):39-50.
 131. Michetti M., Kelly C. P., Kraehenbuhl J.-P., Bouzourene H., Michetti P. Gastric mucosal 47-integrin-positive CD4 T lymphocytes and immune protection against *Helicobacter* infection in mice. *Gastroenterology* 2000; 119:109-18.
 132. Zhang Q.B., Nakshabendi I.M., Mokhashi M.S., et al. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut* 1996; 38:841-5.
 133. Yoshida N., Granger D.N., Evans D.G., et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105:1431-40.
 134. Kalia N., Jacob S., Brown N.J., et al. Studies on gastric mucosal microcirculation. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in gastric mucosal microcirculation *in vivo*. *Gut* 1997; 41:748-52.
 135. Li H., Mellgard B., Helander H. Inoculation of *VacA*- and *CagA* *Helicobacter pylori* delays gastric ulcer healing in rat. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:439-44.
 136. Аруин Л.И. Роль *Helicobacter pylori* в формировании морфологического субстрата язвенной болезни. Материалы 8-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Уфа; 1999. с. 7-11.
 137. Konturek P., Steininger H., Taut A. *H. pylori* (Hp) induces apoptosis through activation of bax and down regulation of bcl-2. *Gut* 1998; 43 (Suppl 2):26.
 138. Endo H., Tsukamoto Y., Arisawa T., et al. Effects of intragastric ammonia on collagen metabolism of gastric ulcer base in rats. *Digestion* 1996; 57:411-9.
 139. Konturek J.W., Konturek S.J., Domschke W. Eradication of *Helicobacter pylori* restores the inhibitory effect of cholecystokinin on gastric motility in duodenal ulcer patients. *Gut* 1997; 41 (Suppl 1):A16.
 140. McColl K.E.L. *Helicobacter pylori*, gastric acid, and duodenal gastric metaplasia. *Gut* 1996; 39:615-16.
 141. Hamlet A., Thoreson A.-C., Nilsson O., Svennerholm A.-M., Olbe L. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116:259-68.
 142. Lee A., Van Zanten S.V. The aging stomach or the stomachs of the ages. Changing gastric acid secretion. The key to *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Gut* 1997; 41:575-6.
 143. Haruma K., Okamoto S., Kawaguchi H., et al. Reduced incidence *Helicobacter pylori* infection in young Japanese persons between the 194 and 1990s. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:583-6.
 144. Goodwin C.S., Mendall M.M., Northfield T.C. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1997; 349:265-9.

145. Bor-Shyang S., Chih-Hsein C., Hsiao-Bai Y., Shu-Chu S., Xi-Zhang L. Heavy bacterial loads of *H. pylori* may precipitate duodenal ulcer bleeding but not bleeding severity. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45:2165-70.
146. Webb P.M., Yu M.C., Forman D. An apparent lack of association between *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in China. *Int J Cancer* 1996; 67:603-7.
147. Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M., et al. *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:302-11.
148. Crabtree J.E. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:29-37.
149. Webb P.M., Crabtree J.E., Forman D., and the Eurogast Study Group. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens an international study. *Gastroenterology* 1999; 116:269-76.
150. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley H., Correa P. Classification and grading of gastritis The up-date Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
151. Hansen S., Melby K.K., Aase S., Jellum E., Vollset S.E. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 353-60.
152. Brenner H., Bode G., Boeing H. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:31-5.
153. El-Omar E.M., Oien K., Murray L.S., et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118:22-30.
154. Hatz R.A., Meimarakis G., Bayerdorffer E., et al. Characterization of lymphocytic infiltrate in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:222-8.
155. Chen X.Y., Liu W.Z., Shi Y., et al. *Helicobacter pylori* associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 2002; 55:133-7.
156. D' Elios M.M., Amedei A., Manghetti M., et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999; 117:1105-12.
157. Fischbach W., Dragosics B., Kolve-Goebeler M.- E., et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000; 119:1191-202.
158. Correa P., Miller M.J.S. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Brit Med Bull* 1998; 54:151-62.
159. Wang C.C., Wu M.S., Wang H.H., et al. *Helicobacter pylori* infection and age on the development of intestinal metaplasia – a multiple logistic regression analysis. *Hepato-Gastroenterol*. 1998; 45:2234-7.
160. You W.C., Zhang L., Gail M.H. *Helicobacter pylori* infection, garlic intake and precancerous lesions in a Chinese population at low risk of gastric cancer. *Int J Epidemic* 1998; 27:941-4.