

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний

Я.С. Циммерман

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера

Для корреспонденции:
Я.С. Циммерман. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

То, что не подвергалось сомнению и критике, рано считать достоверным и доказанным.

В.Х. Василенко (1897–1987 гг.)

В статье представлены основные факты, установленные при изучении бактерии *Helicobacter pylori*, и дана детальная, основанная на научных фактах и аргументах доказательная критика концепции о ведущей роли этой бактерии в развитии хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Кроме того, проанализированы итоги использования рекомендаций “Маастрихтского консенсуса” за более, чем 20-летний период их применения в врачебной практике, и представлен перечень просчетов, допущенных в этих рекомендациях, которые привели к негативным результатам.

Ключевые слова. *Helicobacter pylori*, гастрит, язвенная болезнь, рак желудка.

Человек является “хозяином” мириад микроорганизмов, число которых в 10 раз превышает количество клеток в организме человека. Основную массу бактерий, колонизирующих человеческий организм, составляет популяция комменсалов (*commensal* – франц. – “сотрапезник”) – бактерий, использующих хозяина для своей жизнедеятельности, но не причиняющих ему вреда. Для их взаимоотношений с человеком характерны коэволюция, коадаптация и взаимозависимость [1]. Значительно распространены и симбионтные бактерии, полезные для жизнедеятельности человека. Симбионтные бактерии, населяющие организм человека, участвуют в образовании энергии из пищи, образуют факторы роста,

стимулируют функции врожденного и приобретенного иммунитета, противодействуют инвазии патогенных бактерий. Патогенных бактерий известно несколько сотен. Великий французский микробиолог Луи Пастер (1822–1895 гг.) утверждал: “Жизнь без бактерий была бы невозможна”.

В 1983 г. австралийские ученые J.R. Warren и В.J. Marshall обнаружили в желудке человека ранее неизвестную бактерию, первоначально названную *Campylobacter pyloridis*, но затем переименованную в *Helicobacter pylori* (Hр). Сам факт обнаружения неизвестной ранее бактерии не является каким-то чрезвычайным событием в микробиологии, поскольку помимо огромного количества известных бактерий, существуют и пока еще неизвестные, которые ждут своего “открытия”.

Первоначальный скепсис ученых в отношении вновь открытой бактерии (Hр) вскоре сменился всеобщим ажиотажем, своеобразным “геликобактерным бумом”. Стали утверждать, что Hр является главной причиной развития хронического гастрита (ХГ) и язвенной болезни (ЯБ), а затем – рака желудка (РЖ) и MALT-лимфомы (мальтомы) желудка низкой степени злокачественности. Но и этим дело не ограничилось – присутствие Hр в желудке связывали с развитием многих внежелудочных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, неврологических, болезней печени и желчных путей, кишечника, системы крови и др. И это при том, что, как было достоверно установлено, Hр – это неинвазивная бактерия, жизнедеятельность которой ограничена желудком – надэпителиальной желудочной слизью, наружной поверхностью однослойного желудочного эпителия (между ворсинками) и

Для цитирования:
Циммерман Я.С. Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний. Клин фармакол тер 2019;28(2): 19-27. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-19-27.

(частично) межклеточным пространством. Ни в под эпителиальном пространстве желудка, ни в эпителии желудочных желез *Hp*, как правило, не обнаруживают. Не могут они существовать и на эпителии соседних с желудком органов – на многослойном плоском эпителии пищевода и на цилиндрическом эпителии кишечника, включая двенадцатиперстную кишку, за исключением очагов желудочной метаплазии. Каким образом *Hp* могут стать причиной развития столь разных заболеваний, остается нерешенной загадкой, вызывающей недоумение.

С момента “открытия” *Hp* и появления концепции о ведущей роли микроба в развитии основных гастроудоденальных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ) мы высказали сомнение в ее достоверности, а по мере накопления научных фактов и аргументов, опровергающих эту концепцию, выступили с ее обоснованной критикой и отрицанием ее постулатов [2–7]. Даже присуждение “первооткрывателям” микроорганизма J.R. Warren и В.В. Marshall Нобелевской премии по медицине (2005 г.) не поколебало нашего негативного отношения к концепции о ведущей роли этой бактерии в развитии гастроудоденальной патологии, поскольку, как справедливо отметил великий российский физиолог И.П. Павлов: “Факты в тысячу раз важнее слов”.

Установленные за последние 35 лет после “открытия” *Hp* факты о *Hp*-инфекции и ее свойствах

1. *Hp* – это неинвазивная бактерия (микроаэрофил спиралевидной формы), имеющая 4–5 униполярно расположенных жгутиков, позволяющих ей перемещаться в надэпителиальной желудочной слизи в поисках оптимальных условий для жизнедеятельности (рН, осмолярность и др.).

2. *Hp* сумели адаптироваться в резко кислой среде желудка благодаря небольшому размеру генома и способности к быстрым мутациям в неблагоприятных условиях для их существования, заняв свою экологическую “нишу”.

3. В последнее время было установлено, что *Hp* – сравнительно молодая бактерия, “возраст” которой не превышает 50 тысяч лет.

4. *Hp*-инфекция широко распространена среди людей в мире. Так, в развитых странах Западной Европы и в Северной Америке она встречается у 35–50% населения, а в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки – у 90% и более, в среднем у 60% населения земного шара.

5. Полагают, что до широкого внедрения антибактериальной терапии (АБТ) – в 50-х годах XX столетия – распространенность *Hp*-инфекции достигала 80%, но в последующие годы снизилась до 60%. В России распространенность *Hp* составляет у детей в возрасте 5–10 лет 29%, в возрасте 11–14 лет – 50%, а у взрослых – 70–92% [8].

6. В неблагоприятных условиях для существования *Hp* трансформируются из спиралевидной формы (*helicoid-like*) в кокковидную (*cocoid-like*), в которой резко

снижен обмен веществ и утрачена репродуктивная способность, но повышена устойчивость к неблагоприятным факторам окружающей среды. Попадая в благоприятные условия, кокковидные формы бактерий вновь превращаются в спиралевидные формы, подвергаясь реверсии.

7. На поздних стадиях эволюции часть *Hp* приобрела “островок патогенности” (*pathogenecity associated island* – PAI), расположенный на участке хромосомной ДНК. Полагают, что его появление связано с горизонтальной передачей “островка” от какого-то другого микроба [9,10].

8. При изучении “островка патогенности” были установлены “гены цитотоксичности”: *cagA* (*cytotoxin-associated gene A*), *vacA* (*vacuolating-associated cytotoxin A*), *iceA* (*induced by contact with epithelium*) и *babA* (*blood-group associated adhesion*). Основным маркером “островка патогенности” служит иммунодоминантный цитотоксин (белок) CagA, кодируемый геном *cagA*.

9. Предпринимавшиеся неоднократно попытки установить связь цитотоксических штаммов *Hp* с конкретными гастроудоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Hp*, не увенчались успехом: “ульцерогенных”, “канцерогенных” и т.п. штаммов *Hp* в природе не существует. Более того, цитотоксические штаммы *Hp* были обнаружены не только у больных ХГ и ЯБ, но и при синдроме функциональной (гастроудоденальной) дисперсии, не связанной с *Hp*-инфекцией (в 46%), и даже у здоровых бактерионосителей (в 27%), не причиняя им никакого вреда [7,9].

10. Были установлены “детерминанты вирулентности” *Hp*: уреазы (ген *ureAI*), фактор адгезии (ген *hpaA*), супероксиддисмутаза (ген *sodA*), вакуолизирующий цитотоксин (ген *vacA*) и каталаза (ген *catA*) [12]. Уреазы действуют как токсин, разрушая мочевину, входящую в состав пищи. При этом образуется аммиак, повреждающий эпителиоциты желудка.

11. Утверждают, будто у *Hp* в желудке нет конкурентов, – только *Hp* благодаря их уникальной способности к рекомбинантным мутациям сумели приспособиться к существованию в резко кислой среде желудка. В случае обнаружения другой микрофлоры ее считают транзитной, неспособной колонизировать желудок.

12. Главным резервуаром *Hp*-инфекции является человек, а основным путем инфицирования – фекально-оральный. В окружающей среде (почве, воде) обнаружить *Hp* пока не удалось.

13. *Hp* отличаются особой склонностью к изменчивости – генетическому полиморфизму, в связи с чем их часто именуют “хамелеоном”.

14. В 1989 году Н. Vowet выяснил, что геном *Hp* имеет циркулярную структуру и состоит из 1 667 867 генов; им была предпринята попытка установить последовательность генов в геноме *Hp* [11].

Представим научные факты и аргументы, опровергающие ведущую роль *Hp*-инфекции в развитии основных гастроудоденальных заболеваний.

1. Среди инфицированных *Hp* людей различные

заболевания развиваются менее, чем у 1%, а 70% людей, у которых обнаруживают Нр, — это здоровые бактерионосители [9]. Известный микробиолог С.В. Сидоренко утверждает: “Широкое распространение Нр-инфекции среди лиц без признаков патологии — это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль Нр в развитии гастродуоденальных заболеваний” [10].

2. Мы провели исследование микрофлоры, колонизирующей желудок, чтобы выяснить, действительно ли у Нр в желудке нет конкурентов, или это суждение ошибочно. Мы изучили микробный пейзаж желудка современными методами микробиологического исследования (в соавторстве с микробиологом — доктором медицинских наук Ю.А. Захаровой). Было обследовано 2 группы больных, в том числе с острым и хроническим гастритом или язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Первую группу составили 62 пациента, среди которых было 54,1% женщин и 45,9% мужчин в возрасте $46,2 \pm 3,6$ лет. Прицельную биопсию (3 образца) осуществляли из антрума желудка стерильными щипцами гастрофиброскопа после предварительной обработки ротовой полости антисептиком. Исходный микробиологический посев полученного материала производили на специальные питательные среды, в том числе на две чашки Петри геликобактерного агара с биодобавками (BioMerieux). Один образец биоптата помещали в полужидкую питательную среду СКС с целью визуализации роста микрофлоры, включая трудно культивируемые формы. Осуществляли качественное определение аэробной, факультативно-аэробной и анаэробной микрофлоры и грибов рода *Candida*.

При остром и хроническом гастрите различные бактерии колонизировали желудок в $82,1 \pm 7,2\%$ случаев, в том числе в виде микробных ассоциаций — в 55,7%. Было выявлено присутствие 105 видов бактерий. Чаще других определялись *Streptococcus* spp. — в 52,5% случаев, *Staphylococcus* spp. — в 23,0%, грибы рода *Candida* — в 19,7%. Нр были выявлены в 18,0% случаев. Частота выявления анаэробов была невысокой: *Peptostreptococcus* spp. — в 11,5% случаев, *Enterobacteriaceae* и *Corynebacterium* spp. — по 9,8%. Частота обнаружения остальных представителей микрофлоры не превышала 6,6% и в сумме составила 24,9%. Наиболее высокой оказалась степень колонизации антрума желудка у *Haemophilus* spp. — 5,0 lg КОЕ/г и *Streptococcus* spp. — 4,4 lg КОЕ/г. В среднем концентрация микробов в желудке при остром и хроническом гастрите составила 3,4 lg КОЕ/г. Выделенная микрофлора обладала, как правило, адгезивностью и в значительной части случаев — инвазивностью (в отличие от Нр) и патогенными свойствами (45,5%), в том числе уреазной активностью (27,3%) [12,13].

Во второй группе мы изучили бактериальный состав желудка и двенадцатиперстной кишки у 42 больных ЯБ в фазе рецидива, в том числе 57,1% мужчин и 42,9% женщин в возрасте в среднем $52,9 \pm 3,8$ года. Условия проведения исследований микрофлоры были аналогич-

ны таковым в предыдущей группе. Биопсия проводилась в периульцерозной зоне в желудке и в луковице двенадцатиперстной кишки. Рост микрофлоры был получен в 90,5% случаев, в том числе в виде микробных ассоциаций — в 69,4%. Всего было выделено 93 бактерии. Чаще других встречались *Streptococcus* spp. — у 57,1% пациентов в концентрации 3,1 lg КОЕ/г, *Staphylococcus* spp. — у 23,8% в концентрации 2,2 lg КОЕ/г, грибы рода *Candida* — у 40,5% в концентрации 1,5 lg КОЕ/г, *Corynebacterium* spp. и *Neisseria* spp. — по 7,1% в концентрации 2,3 и 4,3 lg КОЕ/г, соответственно. Нр были выделены в 52,4% случаев в концентрации 3,0 lg КОЕ/г. Наиболее высокая концентрация отмечена у *Haemophilus* spp. (5,0 lg КОЕ/г) и *Neisseria* spp. (4,3 lg КОЕ/г). В среднем концентрация микробных клеток в периульцерозной зоне у больных ЯБ составила 2,7 lg КОЕ/г, т.е. оказалась невысокой [13]. При изучении вирулентных свойств выделенной микрофлоры в 27,3% случаев была установлена их уреазная активность, в 36,6% — наличие природных или приобретенных в процессе адаптации к агрессивной среде желудка патогенных свойств, в 45,5% — резистентность к действию различных антибактериальных средств, используемых для эрадикации Нр. В целом, признаки патогенности определялись у 56,4% выделенных бактерий.

Все бактерии, колонизирующие желудок у больных ХГ и ЯБ, обладали адгезивностью, а значительная часть из них — инвазивностью (в отличие от Нр) и патогенными свойствами. Это дает основание отнести их не к транзитной, а к мукозной микрофлоре (М-микрофлоре), способной вызвать развитие воспалительно-эрозивно-язвенных поражений желудка наряду с Нр и независимо от них.

Таким образом, у больных ХГ и ЯБ определяется не геликобактериоз, а дисбактериоз. Аналогичные или близкие результаты были получены в последнее время и у нас в стране [14], и за рубежом [15,16]. Авторами было установлено, что основной микрофлорой, колонизирующей желудок при его заболеваниях, являются стрептококки, превателла, фузобактерии. Эти данные были получены при изучении бактериального состава желудка методами глубокого секвенирования амплифицированной 16S rRNA (клонирование). В общей сложности было выявлено 127 флотипов и 5 доминирующих родов (*Streptococcus*, *Prevatella*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Veilonella*).

В 2015 г. группа известных гастроэнтерологов из Японии, Голландии, США, Германии и Италии разработали новую этиологическую классификацию ХГ, назвав ее “Киотским консенсусом”. В ней впервые на официальном уровне было признано, что в этиологии ХГ, помимо Нр, играют роль и другие бактерии (энтерококки, микобактерии и др.), вирусы (энтеровирус, цитомегаловирус), патогенные грибы (мукормикоз, кандидоз, гистоплазмоз), паразиты (криптоспоридии, стронгилоидоз, анисакиаз), лекарства (нестероидные противовоспалительные препараты и др.), алкоголь, радиация, химические вещества, ряд специфических

причин (лимфобластный ХГ, болезнь Менетрие – гигантский гипертрофический гастрит, аллергический ХГ, эозинофильный ХГ, ХГ при саркоидозе, системных васкулитах, болезни Крона – Крон-гастрит). Было признано, что при бактериальном ХГ наблюдается взаимодействие Нр с другой бактериальной микрофлорой, колонизирующей желудок [17,18].

Вместе с тем, в Киотском консенсусе по-прежнему основной причиной ХГ называют Нр. В этом для нас нет ничего удивительного, поскольку в состав его соавторов входят Р. Malfertheiner (Германия) и D.Y. Graham (США) – наиболее ортодоксальные адепты концепции о ведущей роли Нр-инфекции в развитии гастроуденальных заболеваний.

Нр-инфекция и язвенная болезнь

Со времени первого описания язвенной болезни Ж. Крювелье (J. Cruveilhier, Франция) в 1830–1842 гг. остро стоял вопрос о ее этиологии. Ж. Крювелье писал: *“Причины образования “круглой язвы желудка” покрыты мраком неизвестности”*. В 1949 г. один из наиболее известных учеников В.П. Образцова – М.М. Губергриц, выступая с докладом на Всесоюзном съезде терапевтов, назвал ЯБ *“таинственной незнакомкой”*, имея в виду загадочную незнакомку из знаменитого одноименного стихотворения А.А. Блока [19]. Спустя 20 лет (1969 г.), О.С. Радбиль, продолжая тот же образный ряд, писал: *“Мы приподняли вуаль, но еще не заглянули незнакомке в лицо”* [20].

После “открытия” Нр появилась концепция об инфекционной этиологии ЯБ, которая, к сожалению, доминирует до сих пор, хотя не имеет убедительного научного обоснования.

1. Как известно, для признания микроорганизма (бактерии) этиологическим фактором заболевания (в данном случае ЯБ) необходимо его соответствие трем требованиям (“триаде”) Р. Коха: (1) микроб-возбудитель болезни должен быть всегда обнаружен в организме больного, страдающего ЯБ; (2) микроб-возбудитель может быть взят у больного и культивироваться вне его; (3) микроб, полученный от больного и выделенный в чистой культуре, при введении его в организм восприимчивого индивидуума должен вызывать у него соответствующее заболевание (ЯБ). Как было установлено, Нр, как предполагаемый этиологический фактор ЯБ, не соответствует двум из трех обозначенных требований – первому и третьему.

2. В последние 15–20 лет было доказано, что помимо ЯБ, ассоциированной с Нр-инфекцией, со значительной частотой встречается Нр-негативная ЯБ, при которой использование даже нескольких диагностических методов идентификации Нр не выявляет их присутствия. Нр-негативные формы ЯБ выявляют с частотой 38% среди дуоденальных язв и 56% – желудочных. В США Нр-негативные формы ЯБ встречались в диапазоне от 39% до 52% случаев, в Австралии – в 45% [9]. Клиническая характеристика Нр-негативных и Нр-позитивных форм ЯБ отличается незначительно, а

исходы достоверно хуже после эрадикации Нр, особенно после использования схем эрадикации с антибиотиками [19,20]. В связи с установлением возможности развития ЯБ без всякого участия Нр известный постулат D.Y. Graham *“Нет Нр – нет ЯБ”* [21] был признан ошибочным, и его заменили на более корректный: *“Нет Нр – нет Нр-ассоциированной ЯБ”*, признающий существование Нр-негативных форм заболевания [22].

3. Один из “первооткрывателей” Нр В.Ж. Marshall, чтобы доказать этиологическую роль Нр при ЯБ, ввел себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры Нр (10⁹ микробных тел). Через 7–10 дней у него развилась типичная клиническая картина острого гастрита (а не ЯБ), которая вскоре исчезла без всяких последствий. Другие добровольцы, повторившие эксперимент с самозаражением культурой Нр, получили аналогичный результат [23]. Выдающийся российский патолог И.В. Давыдовский (1887–1968 гг.) утверждал: *“Причина, которая не действует, не есть вовсе причина”* [24].

4. Инфекционной концепции происхождения ЯБ противоречит и тот факт, что без всякого лечения язва самопроизвольно рубцуется в течение 4–5 недель, несмотря на присутствие в желудке Нр. В.Х. Василенко отметил, что *“язвы заживают при лечении, без лечения и даже “вопреки” лечению”* [25].

Не находит объяснения с точки зрения инфекционной концепции этиологии ЯБ (Нр) то, что при рецидиве болезни образуется, как правило, одиночная язва, а не множественные эрозивно-язвенные поражения, а течение ЯБ характеризуется спонтанной цикличностью со сменой рецидивов и ремиссий [4,7].

5. Опровергает этиологическую роль Нр при ЯБ и такой важнейший факт, как отсутствие положительных сдвигов в ее распространении в большинстве стран мира, несмотря на эрадикацию Нр. Даже такой убежденный сторонник ведущей этиологической роли Нр при ЯБ, как И.В. Маев, в статье, посвященной современным тенденциям в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, вынужден был признать: *“Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с Нр-инфекцией, распространенность ЯБ в нашей стране и в большинстве стран мира не снижается; стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация)”* [26]. Следовательно, проводившаяся на протяжении последних 20 с лишним лет активная антибактериальная терапия, направленная на уничтожение Нр и излечение ЯБ, оказалась безрезультатной! Так, в США состоит на учете более 4 млн больных ЯБ, протекающей с ежегодными рецидивами, и их число за последние годы не снижается, а растет [27]. Известный сторонник ведущей роли Нр в происхождении гастроуденальных заболеваний В.А. Исаков (ведущий автор монографии *“Хеликобактериоз”*, М., 2003) в своей докторской диссертации, посвященной ЯБ (Москва, 2000) подтверждает: *“Доказать этиологическую роль Нр при ЯБ пока не удалось”* [28].

Таким образом, приведенные бесспорные научные факты и аргументы дают достаточно оснований утверждать, что ЯБ – это не инфекционное (Hр), а идиопатическое (с неизвестной этиологией) гастроэнтерологическое заболевание. Еще Е.М. Тареев констатировал: *“Инфекционная концепция является постоянно действующим “магнитом”, который отвлекает врачей и крупных ученых от неинфекционного агента”* [29].

6. Участвуют ли Hр в патогенезе ЯБ? Мы на протяжении нескольких десятилетий изучали патогенез ЯБ, еще в 1994 г. опубликовав нашу концепцию ее патогенеза и саногенеза [30], которая за прошедшие годы была дополнена лишь некоторыми деталями [27,31]. Мы рассматриваем ЯБ как общее заболевание, в развитии которого участвуют генетические факторы (отягощенная по ЯБ наследственность); психоэмоциональные и психосоциальные стрессовые воздействия; иммунодефицитное состояние; вегетативная дисфункция; оксидативный стресс и местные патогенетические воздействия. В то же время сторонники инфекционной концепции (Hр) считают ЯБ местным патологическим процессом, о чем свидетельствует еще один постулат D.Y. Graham: *“ЯБ должна рассматриваться как местное проявление бактериальной инфекции – Hр”*.

Наследственное предрасположение к ЯБ передается аутосомно-рецессивным путем. По данным модельного анализа, развитие ЯБ связано с генетическими факторами в 39% случаев (в диапазоне от 32 до 47%). Среди маркеров наследственной отягощенности по ЯБ нами установлено значение гиперпепсиногенемии-1; увеличения массы обкладочных клеток желудочных желез; “несекреторный статус” (неспособность выделять со слюной агглютиногены крови системы АВН); особый фенотип крови по Lewis; особенности дерматоглифики и др. [32,33].

Значение психоэмоциональных и психосоциальных факторов в патогенезе ЯБ подтверждается резким учащением ЯБ и ее грозных осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация) во время войны, экономической депрессии и т.п. Такие психические переживания, как страх, тревога, отчаяние и другие стрессовые ситуации, также способствуют развитию ЯБ. Как показали наши исследования, у пациентов с ЯБ уже в детском возрасте отмечаются нарушения межличностных связей, эмоциональная депривация, что проявляется в зрелые годы негибкостью реагирования на предъявляемые к ним требования, отсутствием навыков конкурентной борьбы. В структуре личности больных ЯБ было отмечено превалирование циклоидных и эпилептоидных черт; реже встречались эмотивный и демонстративный (эмоционально неуравновешенный) типы [35]. В.Х. Василенко утверждал: *“Одни люди “живут сердцем” и страдают стенокардией и инфарктом миокарда; другие “живут желудком” и являются кандидатами на ЯБ”* [25,35].

При изучении иммунного статуса больных ЯБ нами были установлены нарушения, характерные для комбинированных форм вторичного иммунодефицита с пре-

имущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета, а также неэффективность процессов дезинтеграции микробного антигена в фагоцитирующих клетках [36].

Еще одним фактором патогенеза ЯБ является активация процессов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) – оксидативный стресс, сопровождающийся инактивацией сульфгидрильных групп (SH) ферментов, гормонов и клеточных рецепторов, а также высвобождением тучными клетками гистамина [37].

Известный гастроэнтеролог-морфолог Л.И. Аруин, будучи сторонником инфекционной концепции происхождения ЯБ, был вынужден признать: *“Всякая попытка обнаружить какой-либо один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу”* [38].

Выдающийся клиницист М.П. Кончаловский еще в 1922 году так высказался по поводу происхождения ЯБ: *“Язва не есть местная болезнь слизистой оболочки, а есть болезнь всего организма”*, в связи с чем предложил именовать ее “язвенной болезнью” [39]. Это предложение нашло понимание и у зарубежных гастроэнтерологов, использующих термины *“gastric and duodenal ulcer disease”* (англ.) и *“Ulkuskrankheit”* (нем.).

По мнению В.Х. Василенко: *“ЯБ является местным выражением каких-то общих нарушений”*, с чем трудно не согласиться [40].

Местными факторами патогенеза ЯБ являются: (1) нарушения регионарного кровотока в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие в результате повышения сосудистого тонуса, уменьшения притока артериальной крови и веностаза [37]; (2) повышенная ацидопептическая активность желудочного сока; (3) колонизация желудка патогенной мукозной микрофлорой, включая Hр. При этом необходимо отметить, что повышенная ацидопептическая активность желудочной секреции – это облигатный фактор патогенеза ЯБ (*“нет кислоты – нет язвы”*), а колонизация желудка Hр – факультативный, так как ЯБ может развиваться и без всякого участия Hр (Hр-негативные формы ЯБ) [7,41].

Hр-инфекция и рак желудка

РЖ занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний, уступая лишь раку легких и колоректальному раку. РЖ ежегодно является причиной смерти 1 млн людей во всем мире.

Сторонники концепции о ведущей роли Hр в происхождении различных гастродуоденальных заболеваний связывают развитие РЖ с особым типом Hр-ассоциированного ХГ, который они именуют “ХГ ракового типа”. Мы считаем выделение “ХГ ракового типа” неприемлемым, прежде всего из деонтологических соображений, а также в связи с редкостью развития РЖ при контаминации желудка Hр – не более 1% [42,43].

Согласно теории Р. Correa (США), РЖ – это многофакторный и многоступенчатый процесс, растянутый во времени. Этот процесс характеризуется определен-

ной последовательностью событий: антральный неатрофический гастрит – тотальный атрофический гастрит – мультифокальный атрофический гастрит – кишечная метаплазия – эпителиальная дисплазия – РЖ [44,45], получивших наименование “каскада Соггеа”.

По данным эпидемиологических исследований, у Нр-инфицированных людей РЖ развивается в 1,4–4,2 раза чаще, чем в общей популяции [43]. Эти данные стали основанием для признания в 1994 г. Нр канцерогеном 1-го класса Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) при ВОЗ. Имеется ли для этого достаточно убедительных оснований?

Как известно, “после этого” не значит “вследствие этого”. Как мы уже указали, РЖ при колонизации желудка Нр развивается только в 1% случаев, а среди населения Индии и Африки, где инфицированность населения Нр достигает 90–95%, РЖ диагностируют значительно реже, чем в Западной Европе и США, где распространенность Нр не превышает 35–50% [44].

Было установлено, что Нр непосредственно не участвуют в развитии РЖ, не вырабатывают мутагенных и канцерогенных веществ [46], поэтому нет оснований рассматривать бактерию в качестве истинного канцерогена. Возможно, она является коканцерогеном [9,43], но и это требует доказательств.

Важно подчеркнуть, что в исследованиях было установлено, что Нр-инфекция повышает риск развития только дистального (пилороантрального) РЖ, а проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с Нр. Более того, колонизация Нр антрума желудка, особенно их *сagA*-положительными штаммами, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ и рака нижней трети пищевода, выполняя протективную функцию [47]. В связи с этим М.Ж. Власег высказал мнение, что “*Существует некий баланс между отрицательным и положительным действием Нр на человека*” [48]. РЖ может развиваться и при аутоиммунном ХГ (тип А), не связанном с Нр-инфекцией, который нередко сочетается с мегалобластной анемией (Аддисона–Бирмера).

При РЖ Нр в желудке обнаруживают редко. Преобладают, как правило, анаэробы, нарастает количество *Streptococcus*, *Veilonella*, *Leptotrichia* [16]. Описаны и другие более важные кофакторы РЖ. Так, РЖ непосредственно связан с мутацией или депрессией онкогенов, ответственных за развитие РЖ, в частности с канцерогеном метилнитронитрозогуанидином (MNNG) [49], даже малые дозы которого вызывают развитие РЖ.

Недавно была поколеблена справедливость “каскада Соггеа”, считающего развитие атрофического ХГ обязательной стадией канцерогенеза. В сообщении М.А. Лея и соавт. на рабочем совещании Европейской группы по изучению Нр-инфекции (Любляна, 2012 г.) было отмечено, что у большинства пациентов с РЖ определяются нормальные уровни пепсиногена-1 и пепсиногена-2, а, следовательно, у них отсутствует атрофический процесс в желудке. Эти данные нашли подтверждение и в докладе М. Verbanova и соавт., которые

показали, что РЖ не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии в желудке по системе OLGА [50].

Изучение данных о роли Нр в развитии РЖ послужило основанием для Th. Rokkas (Греция) высказать следующее суждение: “*Взаимосвязь между инфекцией Нр и последующим развитием РЖ остается неясным эпидемиологическим парадоксом*” [51].

Ведущие российские хирурги-гастроэнтерологи (А.Ф. Черноусов и др.) не признают значения Нр в развитии РЖ [52].

В связи с рекомендацией “группы Маастрихта” проводить эрадикацию Нр с целью профилактики РЖ французский гастроэнтеролог J. Personnet не без иронии заметил: “*Этими исследованиями пытаются доказать, будто в эру расшифрованного генома человека можно излечить РЖ с помощью антимикробной терапии*” [52]. Даже Р. Соггеа задается вопросом: “*Возможна ли профилактика РЖ?*”.

Прав был известный патолог В.В. Серов, упрекая российских ученых: “*Некоторые принципиальные положения отечественные ученые рассматривают “под гипнозом” зарубежных авторов*”.

“Маастрихтский консенсус” (МК) и клиническая оценка его рекомендаций

В 1997 г. в г. Маастрихт (Голландия) группа европейских гастроэнтерологов во главе с Р. Malfèrtheiner (Германия) провела конференцию с участием 63 гастроэнтерологов из 19 стран Европы и отдельных представителей из Канады, США и Японии. Итогом ее работы стали рекомендации по диагностике и лечению Нр-ассоциированных заболеваний, а также показаниям к эрадикационной терапии, которые стали именовать “Маастрихтским консенсусом” – МК. В 2002 году состоялась “МК-2” с участием 76 гастроэнтерологов из 28 стран. Однако рекомендации были одобрены только 70% его участников, так что консенсуса достигнуто не было. В 2005 г. состоялась “МК-3” во Флоренции (Италия), в 2010 г. – “МК-4” и в 2015 г. – “МК-5”, также проходившие во Флоренции [53,54]. Фактически руководящая группа “МК” монополизировала право определять показания, методы диагностики и лечения Нр-ассоциированных заболеваний.

Результаты использования в клинической практике рекомендаций “МК” за прошедшие 20 с лишним лет оказались, с нашей точки зрения, плачевными. Основными недостатками этих рекомендаций являются следующие:

1. Авторы “МК” произвольно, без научных обоснований, расширили показания для эрадикации Нр, включив в их перечень, помимо ХГ, ЯБ и РЖ, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром функциональной (гастроуденальной) диспепсии и так называемую гастропатию, индуцированную длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также рекомендовали проводить эрадикацию Нр у здоровых бактерионосителей.

лей (“по желанию пациента”). При этом они проигнорировали многочисленные исследования, опровергающие целесообразность эрадикации *H.p.* у больных ГЭРБ, синдромом функциональной диспепсии и т.н. НПВП-гастропатией (НПВП-гастритом). Что касается рекомендации проводить эрадикацию *H.p.* у здоровых бактерионосителей “по желанию пациента”, то мы считаем, что возлагать решение вопроса о проведении эрадикационной терапии (*H.p.*) на людей, не имеющих медицинского образования, недопустимо.

2. В основу стратегии и тактики анти-*H.p.*-терапии был положен ошибочный постулат D.Y. Graham “Хороший *H.p.* – мертвый *H.p.*” и поставлена задача тотального уничтожения *H.p.* (*test and treat strategy: выявлять и ликвидировать*). Пауль Эрлих утверждал: “Микробы непобедимы!”

3. Составители “МК” произвольно установили низкий рубеж эффективности эрадикационной терапии – 80%, допускающий выживание до 20% этих бактерий. Но совершенно очевидно, что эти 20% выживших после курса эрадикации – это бактерии, которые приобрели резистентность к действию используемых для их уничтожения антибактериальных средств, и после ликвидации чувствительных к ним штаммов *H.p.* дадут потомство, не восприимчивое к проводимому лечению.

4. В течение 20 с лишним лет для эрадикации *H.p.* рекомендуются в сущности одни и те же антибактериальные средства (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол) в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП). При этом игнорируется известная закономерность: чем чаще используют одно и то же антибактериальное средство, тем быстрее развивается к нему резистентность бактерий. И действительно, резистентность *H.p.* к используемым для их эрадикации антибактериальным препаратам неуклонно растет и уже достигла критического уровня. Так, к кларитромицину резистентность *H.p.* варьируется от 23,1 до 36,1%, к амоксициллину – от 26 до 36,3%, к метронидазолу – от 40,7 до 65% [54,55] и продолжает увеличиваться. При этом нарастает как первичная резистентность *H.p.*, которая всегда является следствием предшествующего лечения конкретными антибактериальными препаратами, так и вторичная резистентность, обусловленная приобретенной мутацией бактерии (*H.p.*), вызванной антибиотиком.

Только в “МК-4” (Флоренция, 2010 г.) ее авторы, под влиянием неопровержимых фактов, были вынуждены сделать важные признания [7,54]:

1. При синдроме функциональной диспепсии эрадикация *H.p.* вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 (8,3%) из 12 пациентов, а по данным “Римских критериев”, посвященных функциональным гастроэнтеральным расстройствам, использование плацебо при этом состоянии эффективно в 20–40% случаев и более!

2. “*H.p.* не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию

между распространенностью *H.p.* и ГЭРБ и аденокарциномой пищевода”. Иначе говоря, после эрадикации *H.p.* число больных ГЭРБ и аденокарциномой пищевода возрастает! По данным A.P. Weston и соавт. (2000 г.), после курса эрадикации *H.p.* частота ГЭРБ и аденокарциномы пищевода увеличивается в 2 раза! [56].

3. Эрадикация *H.p.* сама по себе не устраняет риска образования эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных приемом НПВП (*в отличие от ИПП – Я.Ц.*)

4. После эрадикации *H.p.* улучшаются функциональные возможности тела желудка, но насколько это связано с регрессией атрофии, остается спорным. Убедительных доказательств, что эрадикация *H.p.* ведет к регрессии кишечной метаплазии в желудке, пока не получено.

5. Диагностическая ценность антигенного стул-теста сопоставима с уреазным дыхательным тестом. Поскольку, как было нами установлено, мукозная микрофлора желудка (помимо *H.p.*) также обладает уреазной активностью, уреазные тесты идентификации *H.p.* не могут считаться достоверными.

6. Пока недостаточно доказательств ассоциации *H.p.* с другими внежелудочными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и неврологические [7,54].

Несмотря на эти вынужденные признания, никаких изменений в показаниях для эрадикационной терапии не последовало. Кроме того, для нас неприемлем тот факт, что авторы МК при всех заболеваниях, ассоциированных с *H.p.*, рекомендуют стандартное лечение с использованием ИПП и комплекса антибактериальных средств, игнорируя необходимость индивидуализированного (персонализированного – прецизионного) лечения, воздействующего на различные механизмы развития заболевания. Г.А. Захарьин утверждал: “Главное правило при назначении лечения – соблюдение метода индивидуализирования” [55]. Мы, например, при лечении больных ЯБ в фазе рецидива используем (по показаниям) психотропные средства, в том числе антидепрессанты, иммуномодуляторы, антиоксиданты и др.

В последнее время было установлено, что бронхиальная астма, кожные аллергические реакции, ожирение учащаются после эрадикации *H.p.*, особенно у детей [57,58].

M.J. Blaser считает, что “В зависимости от обстоятельств, *H.p.* могут себя вести как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступать и в качестве патогена” [59,60]. Выступая на гастронеделе в США (2014 г.), он красноречиво назвал свой доклад: “*H.p.*: друг или враг?”. В 1962 г. эколог T. Rosebury предложил термин “амфибиоз”, отражающий взаимоотношения между человеком и микробом, которые могут быть как симбионтными, так и патогенными, в зависимости от конкретных обстоятельств, прежде всего от состояния иммунной системы организма (при наличии иммунодефицита) [62].

Мы полагаем, что консенсусы противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательных подходах, поскольку не предусматривают использования таких важнейших элементов познания, как логика клинического мышления, анализ и синтез (обобщение) фактических данных. Врач становится не самостоятельно мыслящим исследователем, а простым техническим исполнителем предложенных рекомендаций, что в корне противоречит основным принципам врачебной деятельности [7,61].

Конфликт интересов: нет.

- Blaser MJ, Falkow S. Исчезающая микробиота (пер. с англ.). Клин фармакол тер, 2014;4:7–16. [Blaser MJ, Falkow S. Disappearing microbiota. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clin Pharmacol Ther 2014;4:7–16].
- Циммерман Я.С. Гастроудуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы. Клин мед 2009;5:9–15. [Timmerman YaS. Gastroduodenal diseases and *Helicobacter pylori* infection: General review of the problem. Klinicheskaja medicina 2009;5:9–15 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Действительно ли “открытие” *Helicobacter pylori* стало “революцией в гастроэнтерологии”? Клин мед 2013;8:13–21 [Timmerman YaS. Has the “discovery” of *Helicobacter pylori* actually made “revolution in gastroenterology”? Klinicheskaja medicina 2013;8:13–21 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндоэкологическую систему “макроорганизм – эндосимбиотные бактерии” (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний). Клин фармакол тер 2015;2:5–12. [Timmerman YaS. Effect of antibacterial treatment in interrelationship between human organism and endosymbionts in context of *Helicobacter pylori*-associated disease. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clin Pharmacol Ther 2015;2:5–12 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Дискуссия по поводу статьи проф. И.В. Маева и соавт. “Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*”. Клин мед 2014;5:74–8. [Timmerman YaS. Comment on the article “Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection” by I.V. Maev et al. Klinicheskaja medicina 2014; 5:74–8 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. Клин фармакол тер 2016;5:5–13. [Timmerman YaS. Persistent misconceptions of the modern gastroenterology. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clin Pharmacol Ther 2016;5:5–13 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Маастрихтский консенсус–4 (2010): основные положения и комментарии к ним. Клин мед 2012;9:28–34. [Timmerman YaS. Maastriht consensus–4” (2010): main provisions and comments. Klinicheskaja medicina 2012;9:28–34. (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Проблемы растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*. Клин мед 2013;6:14–20. [Timmerman YaS. The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy and prospects for *Helicobacter pylori* eradication. Klinicheskaja medicina 2013;6:14–20. (in Russ.)].
- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003 [Isakov VA, Domaradskij IV. Helicobacteriosis. Moscow, 2003. (in Russ.)].
- Сидоренко С.В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori*. В кн.: Инфекции в амбулаторной практике. М., 2002: 125–140. [Sidorenko SV. Diagnosis and treatment of infections caused by *Helicobacter pylori*. In: Infections in outpatient practice. M., 2002:125–40 (In Russ.)].
- Bower H. Sequencing of *Helicobacter pylori* will radically alter research. Int J Syst Bacteriol 1997;7:105:383–6.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. J Clin Invest 2004;113:321–3.
- Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита. Клин мед 2012;11:39–44. [Timmerman YaS, Zakharova YuA, Vedernikov VE. The microflora of the gastric mucosa, its properties and role in the development of acute and chronic gastritis. Klinicheskaja medicina 2012;11:39–44 (in Russ.)].
- Чернин В.В., Червинец В.М., Базлов С.Н. Место *Helicobacter pylori* в нормо-микробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастроудуоденальной зоны, развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита. Экспер клин гастроэнтерол 2016;2:79–86. [Chernin VV, Chervinets VM, Bazlov SN. The role of *Helicobacter pylori* in normomicrobiocenosis and esophagogastroduodenal zone in the cases of peptic ulcer, chronic gastritis and esophagitis. Experimentalnaya i klinicheskaja gastroenterologia 2016;2:79–86 (in Russ.)].
- Li XX, Wong GR, To KF et al. Bacterial microflora profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection in non-steroidal anti-inflammatory drug use. PLoS One 2009;4(11):e7985.
- Wu WM, Yang YS, Peng IN. Microflora in the stomach – new insights. J Dig Dis 2014;15(2):54–61.
- Sirano K, Jack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1–15.
- Циммерман Я.С. Киотский консенсус: новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение. Клин мед 2017;2:181–8. [Timmerman YaS. Kyoto consensus – the new etiological classification of chronic gastritis and its discussion. Klinicheskaja medicina 2017;2:181–8 (in Russ.)].
- Губергриц М.М. К клинике язвенной болезни. В кн.: Избранные труды. Киев, 1959:337–52. [Gubergrits MM. Clinic of peptic ulcer. In: Selected Works. Kiev, 1959:337–52 (In Russ.)].
- Радбиль О.С. Язвенная болезнь и ее лечение. Казань, 1969. [Radbil OS. Peptic ulcer disease and treatment, Kasan, 1969 (in Russ.)].
- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989;96(Suppl):615–25.
- Tytgat JNJ. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Suppl. 1):52–4.
- Morris A, Nickolson J. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* cause gastritis and raised fasting gastritis pH. Am J Gastroenterol 1987;82(3):192–9.
- Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М., 1962. [Davydovsky IV. Problemy of causality in medicine. Etiology. Moscow, 1962 (in Russ.)].
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении). М., 1987 [Vasilenko VKh, Grebenev AL, Sheptulin AA. Peptic ulcer disease (current views about pathogenesis, diagnosis, treatment). Moscow, 1987 (in Russ.)].
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Российский журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012;4:17–27. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev NG, Andreev DN. Important practical results and current trends in the study of the gastric and duodenal diseases. Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2012;4:17–27 (In Russ.)].
- Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. Клин мед 2006;3:9–19. [Timmerman YaS. The etiology, patho genesis and treatment of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: the status of the problem and the prospects. Klinicheskaja medicina 2006;3:9–9. (in Russ.)].
- Исаков В.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*: диагностика, патогенез, лечение. Автореф. докт. дисс. М., 2000.
- Мухин Н.А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней. Клин мед 2000;8:7–11. [Mukhin NA. Clinical aspects of the problem of etiology of internal disease. Klinicheskaja medicina 2000;8:7–11 (In Russ.)].
- Циммерман Я.С. Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование). Клин мед 1994;4:65–7. [Timmerman YaS. The concept of pathogenesis of peptic ulcer disease (rationale). Klinicheskaja medicina 1994;4:65–7 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. Клин мед 2012;8:11–9. [Timmerman YaS. Ulcer disease: challenging problems of etiology, pathogenesis, differential treatment. Klinicheskaja medicina 2012;8:11–9 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Оносова Е.А., Циммерман И.Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клин мед 1989; 5:73–7. [Timmerman YaS., Onosova EA., Timmerman IYa. Study of genetic markers of duodenal ulcer. Klinicheskaja medicina 1989;5:73–7 (in Russ.)].
- Saudocani P, Hein HO, Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 34 to 74 years. Scand J Gastroenterol 1999; 34:12–7.
- Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. М., 1985. [Vasilenko VKh. Introduction into the clinical course of internal disease. Moscow, 1985 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С., Белоусов Ф.В., Трегубов Л.З. Состояние психической сферы больных язвенной болезнью. Клин мед 2004;2:37–42. [Timmerman YaS, Belousov FV, Tregubov LZ. Mental status of patients with ulcer disease. Klinicheskaja medicina 2004;2:37–42 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. Клин мед 2003;1:41–4. [Timmerman YaS, Mukhaleva EN. The state of immune system in duodenal ulcer patients and effect of current therapy and immunomodulators. Klinicheskaja medicina 2003;1:41–4 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. Нарушения регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции. Клин мед 1996;4:31–4. [Timmerman YaS, Mikhailovskaja LV. Disturbances of regional blood flow and activity of lipid peroxidation in recurrent ulcer and their correction. Klinicheskaja medicina 1996;4:31–4 (in Russ.)].
- Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. 7-я сессия Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород, 1998:6–9.
- Кончаловский М.П. О язве желудка и двенадцатиперстной кишки (выступление в прениях). Тер архив 1923;6:179. [Konchalovskiy MP. On the ulcer of the stomach and duodenum (performance in the debate). Ther Archive 1923;6:179 (In Russ.)].
- Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы). В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1970 (вып. 3):3–17.
- Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. Экспер клин гастроэнтерол 2018;1:80–9. [Timmerman YaS. Peptic ulcer disease: a critical analysis modern state of the problem. Experimentalnaya i klinicheskaja gastroenterologia 2018;1:80–9. (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori* – инфекция и рак желудка. Клин мед 2004;4:9–15. [Timmerman YaS. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Klinicheskaja medicina 2004;4:9–15 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. Вестн хир гастроэнтерол 2011;2:77–88. [Timmerman YaS. Gastric cancers: a modern approach to the problem. Vestnik chirurgicheskoy gastroenterologii 2011;2:77–88.

- (in Russ.)).
44. Correa P. Human gastric cancerogenesis: a multistep and multifactorial process: First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735–40.
 45. Сиппонен П., Сеппала К. Гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – рак желудка: обратима ли эта последовательность? *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1999;2:30–5. [Sipponen P, Seppala K. Gastritis - atrophic gastritis - intestinal metaplasia - stomach cancer: is this sequence reversible? *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 1999;2:30-5 (In Russ.)].
 46. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:851–6.
 47. Hansen S, Melby K, Aase S, et al. *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.
 48. Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(Suppl. 1):15–8.
 49. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention. *Amer J Gastroenterol* 2002;57(Suppl. 13):39–44.
 50. Шептулин А.А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012) *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013;3:85–8. [Sheptulin AA. Discussion of the reports of the *Helicobacter pylori* infection European workshop study group (Ljubljana, 2012). *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2013; 3:85–8 (In Russ.)].
 51. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori*, как фактор риска рака желудка: современные доказательства. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002;3:66–70. [Rokkas F. *Helicobacter pylori* infection as risk factor of a carcinoma of the stomach: current evidence. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2002;3:66–70 (in Russ.)].
 52. Personnet J. When hereditasy is infectious (editorial). *Gastroenterology* 2000;18: 222–4.
 53. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1–30.
 54. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht – 4, Florence consensus Report. *Gut* 2010;61(5):646–64.
 55. Захарьин Г.Р. Клинические лекции и избранные статьи. М., 1910.
 56. Weston AP, Badr AS, Topolovski M, et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:387–94.
 57. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy. *Gut* 2008;57:561–7.
 58. Colodo G, Mazzi P, Armodei A, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008;10:2355–63.
 59. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 1997;100(4):759–62.
 60. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and human implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179(6):1523–30.
 61. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori* – инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). *Клин мед* 2008;4:63–7. [Tsimmerman YaS. *Helicobacter pylori* infection: exstragastric effects and diseases (critical analysis). *Klinicheskaja meditsina* 2008;4:63–7.
 62. Rosebury T. *Microorganisms indogenous to man*. New York, 1962.

Critical analysis of the *Helicobacter pylori*-infection leading role in the development of gastroduodenal diseases

Ya.S. Tsimmerman

Perm State Medical University, Perm, Russia

The author reviews the available evidence and criticizes the concept of the leading role of *Helicobacter pylori* in the development of chronic gastritis, peptic ulcer and stomach cancer. Maastricht Consensus recommendations for the management of *Helicobacter infection* are being used in clinical practice over more than 20 years. However, these recommendations contain several error messages and had negative effects.

Key words. *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, peptic ulcer, stomach cancer.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Ya.S. Tsimmerman. Perm State Medical University, Petropavlovskaya. 26, Perm 614000, Russia.

To cite: Tsimmerman YaS. Critical analysis of the *Helicobacter pylori*-infection leading role in the development of gastroduodenal diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 28(2):19-27. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):19-27. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-19-27.