

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С HELICOBACTER PYLORI, ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ И РАК ЖЕЛУДКА

Байкова Э.Р., Фазлыев М.М.

*Государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа, e-mail:
elvirab81@mail.ru*

Helicobacter pylori является одним из основных этиологических факторов в развитии язвенной болезни. Рецидивирующее течение язвенной болезни и длительная персистенция Helicobacter pylori в слизистой оболочке желудка вызывают в ней хронический воспалительный процесс. В обзоре обобщены результаты исследований отечественных и иностранных авторов о роли неблагоприятного течения язвенной болезни желудка и наличия сопутствующих патологических изменений в эпителии данного органа в патогенезе развития рака желудка.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, Helicobacter pylori, дисплазия, атрофия, слизистая оболочка, рак желудка.

STOMACH ULCER ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION, PRECANCEROUS CONDITIONS AND CANCER OF THE STOMACH

Baykova E.R., Faslyev M.M.

*State budget institution of higher education "Bashkir State Medical University", Health Ministry
of Russia, Ufa, e-mail: elvirab81@mail.ru*

Helicobacter pylori is one of the main causative factors in the development of ulcers. Relapsing course of peptic ulcer and long-term persistence of Helicobacter pylori in the gastric mucosa cause in her chronic inflammatory process. The review summarizes the results of the research of domestic and foreign authors on the role of unfavorable course of peptic ulcer of stomach and accompanying pathological changes in the epithelium of the body in the pathogenesis of gastric cancer.

Key words: peptic ulcer, Helicobacter pylori infection, dysplasia, atrophy, mucous membranes, and stomach cancer.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка является одной из самых распространенных патологий среди заболеваний пищеварительной системы [1,33,35,58]. По различным эпидемиологическим данным ВОЗ, ЯБ встречается примерно у 10-15 % населения земного шара [88]. В России диагностировано более 3 миллионов пациентов с ЯБ, а распространенность данного заболевания составляет более 5-10 % населения, продолжая ежегодно увеличиваться. [1,4,16,89].

ЯБ является полиэтиологическим заболеванием, но открытие учеными J.R. Warren, B. Marshal (1983) роли *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии ЯБ привело, с начала 80-х годов, к значительному переосмыслению этиологии и патогенеза данного заболевания [4,9,16,33].

Helicobacter pylori в настоящее время является основным инфекционным агентом, приводящим к развитию ЯБ. По своим биологическим свойствам Hр относится к микроорганизмам с окислительным типом метаболизма, вырабатывающим ферменты: уреазу, каталазу, оксидазу, щелочную фосфатазу, глютамин, аминопептидазу, ДНК-азу и цитотоксин, повреждающие эпителиальные клетки, образуя в них адгезивный бактериальный слой, тем самым участвуя в развитии язвенных поражений желудка [4,35,69,70,81]. Цитотоксин способствует продвижению бактерий в межклеточное пространство и образованию колоний, тем самым вызывая повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) [34,55,67]. Уреаза вызывает расщепление мочевины, что приводит к образованию углекислого газа и аммиака, которые нейтрализуют соляную кислоту и, являясь важным фактором повреждения, воздействуют как на слой слизи, так и на клетки желудочного эпителия, продуцируя провоспалительные агенты [31]. Кроме того, Hр секретируют поверхностные белки и фактор активации тромбоцитов, которые являются медиаторами воспаления, активируют моноциты, несущие рецепторы к ИЛ-2 и вырабатывают свободные радикалы кислорода, тем самым способствуя выделению протеаз, фосфолипаз, разрушающих слизистый гель, вызывая хронический воспалительный процесс и иммунный ответ [40,41,43,75,85]. При этом уменьшается количество и вязкость слизи, снижается секреция соляной кислоты и пепсина вплоть до ахлоргидрии, что способствует устойчивой колонизации Hр, тем самым вызывая развитие неопластических процессов в стенке желудка [55].

Под влиянием Hр и активирования лейкоцитов происходит повреждение сосудистого эндотелия, нарушение микроциркуляции и трофики СОЖ, что ведет к развитию воспалительных, дистрофических и некробиотических изменений [58,77], определяя высокую частоту рецидивов язв после их заживления [6,10,12].

К предраковым состояниям относят рецидивирующие и длительно незаживающие формы язвенной болезни с ахлоргидрией [80], каллезные язвы, торпидное течение процесса рубцевания язвенного дефекта, полиповидные изменения СОЖ [10,11,16,25,31,35,62], сопутствующие атрофические и диспластические изменения [1,36,54]. Согласно рекомендациям Международного координационного комитета ВОЗ по гистологической классификации предраковых заболеваний желудка (1978), введено

понятие дисплазия, в которое входят клеточная атипия, нарушение дифференцировки и структуры СОЖ.

При неблагоприятном течении ЯБ, ассоциированной с Нр и активном воспалительном процессе в СОЖ под влиянием факторов окружающей среды, вредных привычек, генетической предрасположенности усиливаются процессы пролиферации, что ведет к развитию и прогрессированию предраковых изменений в эпителии органа [9,22,63,83,87]. По данным ряда исследований, повреждения клеток СОЖ, вызывающих метапластические, диспластические изменения в эпителии желудка, связаны с аутоиммунной агрессией индуцированной Нр [6,9,22,23,40]. В зонах кишечной метаплазии и железистом эпителии СОЖ с признаками дисплазии выявляют кишечные антигены. Таким образом, ученые полагают, что трофические расстройства и диспластические изменения эпителиа желудка сопровождаются антигенной перестройкой по кишечному типу [36], поэтому у больных ЯБ, ассоциированной с Нр, нередко выявляются данные патоморфологические нарушения на фоне кишечной метаплазии [80].

Данные о частоте малигнизации язв желудка переменны и противоречивы: от 4,6-28 % до 60 % [16,28], что объясняется сложностями дифференциальной диагностики ЯБ и первично-язвенной формы рака, встречаемой в 10-15 % всех случаев язв желудка [5].

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных форм рака и второй причиной онкологической смертности во всем мире [71]. В мире ежегодно диагностируется приблизительно от 700 000 до 900 000 новых случаев [71]. В России РЖ занимает третье место в структуре злокачественных заболеваний, а по показателям смертности – второе [18,30,38,39].

Показатели заболеваемости РЖ во всем мире отличаются друг от друга географически, причем в развитых странах в течение нескольких десятилетий отмечается снижение числа заболевших [45]. Выживаемость больных РЖ в мире варьируется в пределах 15 % при диагностике заболевания на более поздних стадиях и 65 % – при идентификации болезни на ранних стадиях.

По эпидемиологическим данным экспертов консенсуса «Маастрит-3», полученным в разных странах известно, что до 95 % случаев рака желудка, 75-100 % случаев возникновения хронических гастритов, более 50-80 % язв желудка связаны с длительным персистированием Нр в СОЖ [14,16,21], при этом во многих странах, в том числе, в России инфицированность данной бактерией достигает 80 % населения [16,61].

В 1994 году Международное агентство по изучению рака включило Нр в список канцерогенов первой группы [83].

Популяционные исследования показали, что у лиц с положительными серологическими тестами на Нр риск возникновения РЖ повышен от 2,8-6 [37,83] до 25 раз [49,60], при этом доля случаев злокачественных заболеваний желудка, связанных с присутствием этой бактерии, составляет 42 % [28]. Отсутствие полной эрадикации Нр, обусловленное вирулентными штаммами бактерии, в последующем приводит к развитию атрофии, метаплазии и злокачественному перерождению желудочного эпителия [48,79]. Атрофические изменения СОЖ, преимущественно антрального, фундального отделов тела желудка с развитием пангастрита, атрофии желез, кишечной метаплазии [33,70,81], приводят к развитию РЖ кишечного типа [10,17]. Морфологические изменения в СОЖ прогрессируют в процессе активации ядерного белка Ki-67, CagA [68], VacA, угнетающего пролиферацию В-клеток и CD8-клеток [42] антиапоптозной молекулы Bcl-2 и апоптоза [17,22,23,82], при этом бактериальные аргиназы γ -глутамилтрансферазы нарушают нормальное функционирование Т-клеток [76], вызывают хемотаксис [47]. Штаммы CagA чаще выявляются у населения развивающихся стран [56] и имеют онкогенные особенности [42,51,52]. Они усиливают пролиферацию клеток желудочного эпителия [64], блокируют эндоцитоз, активируют фосфорилирование тирозина с помощью «онкобелков» тирозинлипазы – Src и Abl на различных стадиях инфекции Нр [74], нарушают мембранные комплексы, снижают экспрессию эпидермального фактора роста, подавляет VacA-индуцированный апоптоз [42], провоцируют провоспалительный ответ и способствуют развитию аденокарциномы желудка [44,46,65,66]. Подобные изменения в СОЖ в большинстве случаев чаще выявляются у лиц молодого возраста с индивидуальной предрасположенностью, генотипом ИЛ-1 [53] и приводят к аденокарциноме желудка кишечного или диффузного типа, при этом оба типа характеризуются ассоциацией с Нр-инфекцией [40,54,59,60,73,78,83]. Нр, выявляемый более 90 % в биоптатах СОЖ, стимулирует хронический воспалительный процесс, в ряде случаев, повышенную пролиферацию экстранодальной лимфоидной ткани, вызывая MALT-лимфому [7,15,24,35,59,84].

РЖ, как правило, выявляется в поздней стадии и зачастую хирургическое лечение его бывает неэффективным [18,19,25,28,29,38], поэтому в последние годы пытаются выявлять предраковые изменения СОЖ на ранних этапах с применением новых и усовершенствованных методов исследований.

Также, активно изучается эрадикация Нр как метод предупреждения развития предраковых состояний и профилактики РЖ [25,35,37,86]. Имеются сведения о том, что эрадикация Нр сопровождается обратным развитием морфологических изменений, таких,

как атрофия, метаплазия, дисплазия, однако эти сведения носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения [12,24,35,50,57].

Диагностика предраковых изменений СОЖ при ЯБ на ранних стадиях включает в себя проведение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), морфологическое исследование, ультразвуковую диагностику желудка, сцинтиграфическое исследование моторной функции желудка и серологические методы исследования [16,35]. Увеличение числа заболевших РЖ, диагностированном на поздних стадиях, диктует необходимость проведения больным с «неблагоприятным течением» ЯБ таких исследований, как ФГДС с обязательной многощипковой биопсией СОЖ с дальнейшими морфологическими, биохимическими, серологическими исследованиями, направленными на выявление инфекционного агента, изучение степени и локализации атрофических, метапластических, диспластических или неопластических изменений в эпителии желудка [1].

Современный способ ФГДС в сочетании с методикой инсуффляции воздуха в полость желудка для расправления складок позволяет оценить состояние слизистой и под визуальным контролем взять биопсийный материал со дна язвы, ее краев и окружающей СОЖ, при этом опухолевидное изъязвление, ригидность стенки желудка, не раздуваемой воздухом, являются симптомами малигнизации язвы желудка. Для ранней диагностики кишечной метаплазии в СОЖ может использоваться метод хромогастроскопии с применением метиленовой сини. Ультразвуковое исследование желудка выявляет процессы, сопровождающиеся утолщением стенки органа в результате отека, фиброза, кровоизлияния, опухоли. Также, используются анализы крови больных ЯБ на основные биохимические показатели – уровень лактатдегидрогеназы и β 2-макроглобулина, определение уровня сывороточного гастрина, увеличение которого свидетельствует о наличии инфекционного агента в стенке желудка и атрофического гастрита. Гистологический метод кроме верификации микробного обсеменения СОЖ, позволяет оценить ее состояние воспаления, атрофии, метаплазии или малигнизации. Также, для выявления *Hp* используют высокочувствительный, специфичный метод гибридизации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в парафиновых срезах, а также ХЕЛПИЛЛ-тесты. Иммунологическая диагностика позволяет определять антитела в сыворотке крови больных с помощью серологических методов – реакции агглютинации, непрямой гемагглютинации, преципитации с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), а также, более специфичного и чувствительного теста с применением иммунного блоттинга выявляют антитела классов IgM, IgG, IgA в сыворотке крови к антигенам *Hp* и секреторные IgM, IgG в слюне и содержимом желудка, а также патогенность штаммов бактерии с *CagA*-статусом [42]. Современные экспресс-тесты с помощью твердофазного

ИФА за несколько минут позволяют провести качественную оценку гуморального иммунного ответа на комплекс антигенов Hp. С 2000 года применяется тест-система для определения концентрации антигена Hp в кале с помощью количественного ИФА, цитогенетический метод FISH, а также тест URINELISA Hp Antibodi, основанный на твердофазном ИФА для определения микроба в моче больного ЯБ [15]. После расшифровки генома Hp стало известно, что онкогенными являются специфические участки ДНК некоторых штаммов микроба. Молекулярный метод идентификации штаммов Hp с применением полимеразной цепной реакции основан на выявлении фрагмента различных генов (cagA, ureC, vacA) микроорганизма в биоптатах СОЖ, зубном налете, слюне, копрофильtrate, желудочном соке [14,16].

Несмотря на положительный эффект от стандартных схем лечения ЯБ, частота случаев рецидивирующих, длительно незаживающих, рецидивирующих язв как риск развития предраковых изменений и РЖ в наше время остается высокой [25,28]. Эффективное, комплексное лечение ЯБ с сопутствующим неблагоприятным фоном должно приводить к восстановлению иммунного статуса и целостности эпителиального пласта в зоне язвенного дефекта в оптимальные сроки, восстанавливая функции желез, слизи, способствуя полноценной эрадикации Hp и дальнейшему предупреждению малигнизации язв [87].

Результаты изучения характера повреждающего воздействия на СОЖ Hp позволяют патогенетически обоснованно включать в комплексное лечение ЯБ метаболические препараты, обладающие репаративными, ангиопротективными, цитопротективными, иммуннопротективными свойствами [2,3,8,20,32,35]. Эффективная эрадикация Hp может способствовать снижению риска развития предраковых изменений и РЖ [1,4,22]. Учитывая данное положение, эксперты «Маахстрит-3» констатируют, что потенциал канцерпревенции в глобальном аспекте ограничен существующими методами и указывает на необходимость поиска альтернативных лекарств и масштабной стратегии лечения ЯБ, предупреждению развития предраковых изменений СОЖ с полноценной элиминацией бактерии, как меры профилактики злокачественного перерождения тканей желудка [63,86].

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И. Неблагоприятные варианты течения язвенной болезни. – С.-Петербург: СПб, 2006. – С. 22-68.

2. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – М., 2011. – № 1. – С. 19–25.
3. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. – М.: ООО «Мегард Групп», 2008. – 50 с.
4. Гриневич В.Б. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Гастроэнтерология. – 2005. – №7. – С. 1-4.
5. Гурин Н.Н., Логунов К.В. Выбор метода лечения язв желудка. СПб.: ИКФ Фолиант, изд-во СПб МАПО, 2001. – 176 с.
6. Денисов Н.Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов / Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, В.Ю. Голофеевский // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. - № 6. – С. 22–26.
7. Дехнич Н.Н. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – №2. – М, 2011. – С. 37.
8. Донцов В.И. Даларгин в реабилитации и общемедицинской практике / В.И. Донцов, Т.И. Грекова, С.В. Стражев, А.А. Клевцова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 1. – С. 34–39.
9. Ивашкин В.Т. Роль молекул адгезии в патогенезе инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – №6. – С. 32-37.
10. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Изд. дом «Медпрактика-М», 2003. – 412 с.
11. Кононов А.В. Атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия – существует ли последовательная зависимость? // Материалы симпозиума: «Хронический гастрит. Лечение банального заболевания или путь канцерпревенции?». – М, 2008. – С. 8.
12. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. – 2006. - № 5. – С. 3-10.
13. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 3. – С. 12-16.
14. Лапина Т.Л. Основные признаки диагностики *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С. 41-45.

15. Ледин Е.В. MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение / Е.В. Ледин А.П. Серяков, В.Л. Асташов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – №1. – М, 2011. – С. 69.
16. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь. – М.: Миклош, 2009. – 9-90 с.
17. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 38-47.
18. Мерабишвили В.М. // Вопросы онкологии. – 2007. - № 3. – С. 269–273.
19. Неред С.Н. Хирургическое лечение осложненных форм первичных неходжкинских лимфом желудка / С.Н. Неред, И.В. Поддубный, И.С. Стилиди, В.А. Шаленков // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. - № 1. – Т. 22. – С. 66.
20. Николаев А.В., Слепушкин В.Д. Использование даларгина в отечественной онкологии // НПЖ «Паллиативная медицина и реабилитация». – 2004. – №1 – С. 6.
21. Новожилов Н.В. Длительно не рубцующаяся язва желудка при болезни Кушинга: клиническое наблюдение / Н.В. Новожилов, Ю.О. Шульпекова и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – №3. – М, 2011. – С. 61.
22. Нургалиева Б.К., Хамидуллина Г.А., Ивашкин В.Т., Бондаренко О.Ю. Регуляция пролиферации и апоптоза при H. Pylori-ассоциированном гастрите и язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – №6. – М, 2005. – С. 33.
23. Осадчук А.М., Коган Н.Ю., Кветной И.М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с H. pylori // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 20-24.
24. Осадчук А.М., Детюченко В.П., Милова-Филиппова Л.А., Кветной И.М. Влияние антигеликобактерной терапии на показатели клеточного гомеостаза эпителиоцитов желудка при язвенной болезни 12-перстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 3. – С. 42.
25. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства H. pylori-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 5. – С. 82.
26. Пасечников В.Д. Морфофункциональные проявления атрофии слизистой оболочки желудка при Hp-ассоциированном гастрите / В.Д. Пасечников, С.М. Котелевец, С.З. Чуков, А.Н. Мостовов // Рос. мед. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 1. – С. 26-32.
27. Пиманов С.И. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации Helicobacter pylori у больных с язвами 12-

перстной кишки / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко, А.В. Варапаева // Тер. архив. – 2006. – № 2. – С. 26-31.

28. Поддубная И.В. Онкология. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 12.

29. Репин В.Н. Хирургическая тактика при раке желудка, осложненном кровотечением / В.Н. Репин, Л.М. Костылев, О.С. Гудков, С.Н. Цой // Рос. онкол. журнал. – М.: Изд-во «Медицина», 2011. – № 1. – С. 7.

30. Скоропад В.Ю. Онкоген HER2//NEU при раке желудка: клинико-лабораторное исследование / В.Ю. Скоропад, Н.А. Горбань и др. // Рос. онкол. журнал. – М.: Изд-во «Медицина», 2011. – № 2. – С. 22.

31. Суворов А.Н., Симаненко В.И. *Helicobacter pylori* как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта // Учебное пособие. – 2006. – С. 1-10.

32. Флейшман М.Ю. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях / М.Ю. Флейшман, С.С. Тимошин, Н.А. Болоняева, С.А. Алексеенко, Е.Ю. Животова, Е.В. Ожегов, М.Ю. Живненко // Дальневосточный мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 15–18.

33. Циммерман Я.С. Диагностика и лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. – Пермь, 2003. – 288 с.

34. Циммерман Я.С., Ведерников В.Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – С. 30-36.

35. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии: клинические очерки. Пермь, 2008. – 168 с.

36. Чиссов В.И., Старинский В.В., Сотникова Е.Н. Ранняя диагностика онкологических заболеваний. – М.: Литерра, 1994. – 82 с.

37. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Клинические рекомендации. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 318 с.

38. Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М., 2008.

39. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова и др. – М., 2009.

40. Algood H.M.S. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses / H.M.S. Algood, T.L. Cover // Clinical Microbiology Reviews. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 597–613.

41. Algood H.M.S. Peptidoglycan crosslinking relaxation promotes *Helicobacter pylori*'s helical shape and stomach colonization / H.M.S. Algood, T.L. Cover, L.K. Sycuro, Z. Pincus, K.D. Gutierrez et al. // *Cell*. – 2010. – Vol. 141, № 5. – P. 822–833.
42. Argent R. H. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors VacA and CagA / R. H. Argent, R. J. Thomas, D. P. Letley, M. G. Rittig, K. R. Hardie, and J. C. Atherton // *Journal of Medical Microbiology*. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 145–150.
43. Baldwin. D.N. Identification of *Helicobacter pylori* genes that contribute to stomach colonization / D.N. Baldwin, B. Shepherd, P. Kraemer // *Infection and Immunity*. – Vol. 75, no. 2. – P. 1005–1016, 2007.
44. Bauer B. H. *pylori* selectively blocks EGFR endocytosis via the non-receptor kinase c-Abl and CagA / B. Bauer, S. Bartfeld, T. F. Meyer // *Cellular Microbiology*. – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 156–169.
45. Bertuccio P. Recent patterns in gastric cancer: a global overview / P. Bertuccio, L. Chatenoud, and F. Levi // *International Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 125, № 3. – P. 666–673.
46. Bronte-Tinkew D. M. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene a activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in vitro and in vivo / D. M. Bronte-Tinkew, M. Terebiznik, A. Franco // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69, № 2. – P. 632–639.
47. Croxen M.A. The *Helicobacter pylori* chemotaxis receptor tlpB (HP0103) is required for pH taxis and for colonization of the gastric mucosa / M.A. Croxen, G. Sisson, R. Melano, P.S. Hoffman // *Journal of Bacteriology*. – 2006. – Vol. 188, № 7. – P. 2656–2665.
48. Dorer M.S. DNA damage triggers genetic exchange in *Helicobacter pylori* / M.S. Dorer, J. Fero, N.R. Salama // *PLoS Pathogens*, 2010. – Vol. 6, № 7. – P. 1–10.
49. Ekstrom A.M., Held M., Hansson L.E. et al. *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection *Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 121. – P. 784–91.
50. El-Zimaity H.M., Graham D.Y., Genta R.M. et al. / Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95, N 4. – P. 930-935.
51. Franco A. T. Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori* / A. T. Franco, D. A. Israel, M. K. Washington, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005. – Vol. 102, № 30. – P. 10646–10651.
52. Franco A. T. Delineation of a carcinogenic *Helicobacter pylori* proteome / A. T. Franco, D. B. Friedman, T. A. Nagy, et al. // *Molecular and Cellular Proteomics*. – 2009. – Vol. 8, № 8. – P. 1947–1958.

53. Figueiredo C. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma / C. Figueiredo, J. C. Machado, P. Pharoah, et al. // Journal of the National Cancer Institute. – 2002. – Vol. 94, № 22. – P. 1680–1687.
54. Fox J.G, Wang T.S. Inflammation, atrophy and gastric cancer. J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 60–69.
55. Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. / Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 17. – P. 193-200.
56. Jones K. R. MicroPolymorphism in the cagA EPIYA motif impacts development of gastric cancerbiology // K. R. Jones, Y. M. Joo, S. Jang, et al. // Journal of Clinical. – 2009. - Vol. 47, № 4. – P. 959–968.
57. Jorge O., Cuello Carridin F.D., Jorge A. / Helicobacter pylori infection affects the expression of PCNA, p53, cerbB-2 and Bcl-2 in the human gastric mucosa // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2003. – Vol. 95, N 2. – P. 89-104.
58. Konturek S.J., Brzozowski T, Konturek P.C. / Helicobacter pylori infection delays healing of ischaemiareperfusion induced gastric ulcerations: new animal model for studying pathogenesis and therapy of H. pylori infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 12, N 12. – P. 1299–313.
59. Kusters J.G. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J.G. Kusters, A.H.M. van Vliet, E.J. Kuipers // Clinical Microbiology Reviews. – Vol. 19, no. 3. – P. 449–490, 2006.
60. Leodolter A., Naumann M., Malfertheiner P. Prevention of Gastric Cancer by Helicobacter pylori Eradication. Dig Dis. – 2004. – Vol. 22. – P. 313–319.
61. Malaty H.M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection, best practice and research // Clinical Gastroenterology. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 205–214.
62. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. / Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection // The Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167–180.
63. Malfertheiner P. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, et al. // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 772–781.
64. Mimuro N. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse / N. Mimuro Ohnishi, H. Yuasa, S. Tanaka, et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2008. – Vol. 105, № 3. – P. 1003–1008.

65. Mimuro H. *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach / H Mimuro, T. Suzuki, S. Nagai, et al. // *Cell Host and Microbe*. – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 250–263.
66. Murata-Kamiya N. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein / N. Murata-Kamiya, K. Kikuchi, T. Hayashi, H. Higashi, M. Hatakeyama // *Cell Host and Microbe*. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 399–411.
67. Necchi V. Intracellular, intercellular, and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions, and cancer by *Helicobacter pylori* / V. Necchi, M.E. Candusso, F. Tava // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 3. – P. 1009–1023.
68. Olofsson A. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles / A. Olofsson, A. Vallström, K. Petzold, et al. // *Molecular Microbiology*, 2010. – Vol. 77, № 6. – P. 1539–1555.
69. Oh J.D. Intracellular *Helicobacter pylori* in gastric epithelial progenitors / J.D. Oh, S.M. Karam, J.I. Gordon // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – Vol. 102, № 14. – P. 5186–5191.
70. Özbek A. Can *Helicobacter pylori* invade human gastric mucosa?: an in vivo study using electron microscopy, immunohistochemical methods, and real-time polymerase chain reaction / A. Özbek, E. Özbek, H. Dursun, Y. Kalkan, T. Demirci // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 44, № 6. – P. 416–422.
71. Parkin D. M. Global cancer statistics, 2002 // D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, and P. Pisani, CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2002. – Vol. 55, № 2. – P. 74–108.
72. Peek R.M. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas / R.M. Peek, M.J. Blaser // *Nature Reviews Cancer*. – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 28–37.
73. Polk D.B. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond / D.B. Polk, R.M. Peek // *Nature Reviews Cancer*. – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 403–414.
74. Poppe M. Phosphorylation of *Helicobacter pylori* CagA by c-Abl leads to cell motility / M. Poppe, S. M. Feller, G. Römer, S. Wessler // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26, № 24. – P. 3462–3472.
75. Saha A. *Helicobacter pylori* CagL activates ADAM17 to induce repression of the gastric H, K-ATPase α subunit / A. Saha, S. Backert, C.E. Hammond, M. Goos, A.J. Smolka // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, № 1. – P. 239–248.
76. Schmees C. Inhibition of T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase / C. Schmees, C. Prinz, T. Treptau, et al. // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 1820–1833.

77. Sipponen P., Harkonen M., Alanko A., Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from serum sample. *Clin. Lab.* – 2002. – Vol. 48. – P. 505–515.
78. Sipponen P., Marshall B.J. Gastritis and gastric cancer. Western countries. *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 579–592.
79. Suerbaum S. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host / S. Suerbaum, C. Josenhans // *Nature Reviews Microbiology.* – 2007. – Vol. 5, № 6. – P. 441–452.
80. Take S. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease / S. Take, M. Mizuno, K. Ishiki, et al. // *American Journal of Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 100, № 5. – P. 1037–1042.
81. Terebiznik M.R. *Helicobacter pylori* VacA toxin promotes bacterial intracellular survival in gastric epithelial cells / M.R. Terebiznik, C.L. Vazquez, K. Torbicki // *Infection and Immunity.* – 2006. – Vol. 74, № 12. – P. 6599–6614.
82. Torres V.J. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits activation-induced proliferation of human T and B lymphocyte subsets / V.J. Torres, S.E. VanCompernelle, M.S. Sundrud, D. Unutmaz, T.L. Cover // *Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 179, № 8. – P. 5433–5440.
83. Uemura N. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer / N. Uemura, S. Okamoto, S. Yamamoto // *New England Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 345, № 11. – P. 784–789.
84. Wang C., Yuan Y., Hunt R.H. The Association between *Helicobacter pylori* infection and Early Gastric Cancer A Meta-Analysis. *Am J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1789–1798.
85. Weydig C. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter pylori* pathogenicity / C. Weydig, A. Starzinski-Powitz, G. Carra, J. Löwer, and S. Wessler // *Experimental Cell Research.* – 2007. – Vol. 313, № 16. – P. 3459–3471.
86. Wueppenhorst N. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany / N. Wueppenhorst, H. P. Stueger, M. Kist, and E. Glocker // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2009. – Vol. 63, № 4. – P. 648–653.
87. Zou J. Meta-analysis: lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication / J. Zou, J. Dong, X. Yu // *Helicobacter.* – 2009. – Vol. 14, № 5. – P. 97–107.
88. «Peptic ulcer disease» <http://lib.bioinfo.pl/meid:32219>, 2010 г.

89. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/60>, 2006.

Рецензенты:

Магазов Р.Ш., д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан, г. Уфа.

Сыртланова Э.Р., д.м.н., главный врач поликлиники №33, г. Уфа.

Работа получена 20.10.2011.