

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* – ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.Б. Жебрун



НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: zhebrun@az2979.spb.edu

Статья поступила в редакцию 19.05.2015; принята к печати 29.05.2015

Бактерия *Helicobacter pylori*, этиопатогенетический агент ряда «желудочных», включая рак желудка, и «внежелудочных» заболеваний, поражает более 50% населения планеты. Длительность эволюции этого микроорганизма в популяции человека – более 100 тысяч лет. Современному эпидемическому процессу инфекции *H. pylori* свойственны три закономерности: 1) зависимый от возраста характер заражения населения; 2) медленный процесс спонтанного освобождения населения от инфекции; 3) реинфицирование части выздоровевшего населения. Равнодействующая этих процессов приводит к постепенному снижению инфицированности населения в развитых странах (в последние три года к этому присоединилась Россия). В странах развивающегося мира сохраняется стабильно высокая инфицированность и высокая заболеваемость болезнями, ассоциированными с *H. pylori*. В настоящей статье приводятся данные о факторах риска заражения, «синергистах» и «антагонистах» инфекции *H. pylori*, а также о путях борьбы с ней. Актуальным вызовом медицинской науке остается создание вакцины против данной инфекции и решение вопроса о целесообразности медикаментозных мер массовой профилактики. Делается заключение, что медицинская наука и лечебные меры вносят важный вклад в освобождение человечества от инфекции *H. pylori*, но на современном этапе ведущую роль в этом деле играют уровень жизни и общественной и личной гигиены и культура содержания жилищ, питания и потребления спиртных напитков, обслуживания, физических контактов между людьми.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, рак желудка, факторы риска заражения.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AS A GLOBAL HEALTH-CARE PROBLEM

A.B. Zhebrun

Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

E-mail: zhebrun@az2979.spb.edu

The bacterium *Helicobacter pylori* is the etiopathogenic agent of a number “gastric”, including stomach cancer, and “extragastric” conditions, which affects more than 50% of global population. The duration of evolution of this microorganism in the human population exceeds 100 thousand years. The current *H. pylori* epidemic is characterized with three features: 1) age-dependent infection rate; 2) slow spontaneous recovery from infection; 3) and the reinfection of a part of recovered population. The resultant of these three processes leads to a gradual decrease in *H. pylori* prevalence in the developed countries. Russia joined this decrease in the last three years. In the developing countries, persistently high prevalence and high mortality of diseases associated with *H. pylori* are still evident. The present articles reviews the risk factors of *H. pylori* infection and its synergistic and antagonistic factors and approaches to controlling the infection. Urgent challenges to medical sciences include the development of a vaccine against *H. pylori* and the determination of indications for large-scale preventive drug interventions. It is concluded that medical sciences and therapeutic measures significantly contribute to freeing the humankind of *H. pylori*; however, the leading roles in coming to this end currently belong to the quality of life and public and personal hygiene and to the culture of household, nutrition, drinking, services sector, and interpersonal contacts.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, duodenal ulcer, gastric cancer, risk factors.

Helicobacter pylori (*H. pylori*), мелкая бактерия, ответственная за большие негативные последствия для здоровья и образа жизни человека от самого возникновения *Homo sapiens* до наших дней, была открыта дважды – в 1875 и 1882 гг. Первое открытие [14], сделанное немецкими исследователями с помощью микроскопии, осталось незамеченным широкой медицинской общественностью, поскольку никому не удалось культивировать бактерию. Ее роль в патологии была неясна, более того, многие исследователи ошибочно считали бактерию безобидным комменсалом. Второе открытие этого забытого микроорганизма также не обошлось без научного курьеза. В. Marshall и R. Warren [57], впервые выделившие в чистой культуре микроаэрофильную изогнутую граммотрицательную бактерию от больного язвенной болезнью желудка, идентифицировали ее как *Campylobacter pyloridis*, и лишь в 1989 г. было принято правильное

таксономическое решение – бактерия была определена как первый известный представитель нового рода микроорганизмов – *Helicobacter* [30].

С тех пор на сайте PubMed по состоянию на 2 апреля 2015 г. зарегистрировано 37838 публикаций о роде *Helicobacter*, в том числе 36167 – о виде *Helicobacter pylori* (больше, чем о таких актуальных возбудителях, как вирус гепатита В, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* и многие другие). Общий итог этой огромной массы научных исследований – доказательство безусловной патогенности *H. pylori*, признание этиопатогенетической роли этого микроорганизма при острых и хронических формах гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, карциномы желудка, MALT-лимфомы¹ желудка, а также при «внежелудочных» заболеваниях: невыяс-

¹ MALT = Mucosa-Associated Lymphoid tissue (лимфоидная ткань слизистых оболочек).

ненной железодефицитной анемии, дефиците витамина B₁₂, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [55]. К этому списку можно добавить по меньшей мере два патологических состояния, ассоциированных с *H. pylori*, – задержку роста у детей [70] и расстройство когнитивных функций у пожилых пациентов [13]. Открытие *H. pylori* как патогена и успешная реализация антибактериальной терапии болезней, ассоциированных с этим возбудителем, в клинической практике отнесены к высшим достижениям медицины второй половины XX в., и авторам открытия присуждена Нобелевская премия 2005 г.

Масштабы проблем, обусловленных *H. pylori*, были осмыслены очень быстро ввиду глобальной и массовой пораженности населения этим патогеном.

Филогенетические и филодинамические исследования представили ясные доказательства древности вторжения *H. pylori* в человеческую популяцию. Это произошло не менее 100000 лет назад в результате передачи бактериям людям от неустановленного предкового вида-хозяина предшественникам африканских племен Сан [64]. Дальнейшая история *H. pylori* – это история эволюционной успешности бактерии, о чем свидетельствует расширение ее ареала до глобальных масштабов по мере расселения человечества, рост эффективного размера популяции и рост генетического разнообразия. В настоящее время вид *H. pylori* включает 7 высоко вариабельных популяций: hpEurope, hpSahul, hpEastAsia, hpAsia2, hpNEAfrica, hpAfrica1 and hpAfrica [21, 49, 64]. Ассоциация этих популяций с эволюцией человека оказалась настолько сильной и непрерывной, что генетические варианты *H. pylori* блестяще использованы в качестве биологических маркеров для изучения миграции человечества, в том числе – для доказательства двух волн миграции человека современного антропологического типа на территорию Европы [64]. В свою очередь, в эпидемиологическом аспекте возникла вездесущая, существующая 100000 лет инфекция, поражающая более 50% населения планеты [86] с тяжелыми медицинскими и социальными последствиями: не менее 50% инфицированных лиц страдают хроническим гастритом, 10–15% – язвенной болезнью, примерно 1% – карциномой или MALT-лимфомой желудка [77]. Значимые перемены во взаимоотношениях между человеком и *H. pylori* начались лишь в конце XX в.

Эпидемиологические и экологические аспекты инфекции *H. pylori*

H. pylori – один из самых массовых патогенов человека. В конце XX – начале XXI в. его распространенность среди населения достигала 20% в Австралии, 30 – в Северной Америке и Западной Европе, 50 – в Южной Европе, 70% – в остальных странах Евразии, 80–90% – в странах Африки и Южной Америки (обзор: [2]).

Макроэпидемиологическому процессу инфекции *H. pylori* присущи три наиболее общие закономерности, которые формируют картину ее распространения в каждой популяции населения.

Первая закономерность – зависимый от возраста характер инфицирования. Пораженность возрастает от практически нулевой в первые месяцы жизни до массовой, достигающей в развитых странах 20–40%, а в развивающихся странах – 80–90% взрослого населения [24].

Вторая общая закономерность – спонтанное освобождение части населения от инфекции. Первоначальные предположения о ее «пожизненном» характере не подтвердились. Однако надо отметить, что темпы спонтанного освобождения не превышают нескольких процентов в год [51].

Третья закономерность – реинфицирование, которому подвержено и спонтанно выздоровевшее, и вылеченное (прошедшее эрадикационную терапию) население. Его скорость в развитых странах находится на уровне 1% в год [24], в развивающихся странах – до 13% в год [37, 71].

Основным источником инфекции *H. pylori* считается инфицированный человек [20, 29, 56]. Совокупность инфицированных лиц и составляет основной резервуар *H. pylori* в природе. В качестве дополнительного резервуара может рассматриваться мир животных. Бактерии этого вида выделены от кошек (домашних и выращиваемых на фермах) [23, 33], от обезьян в неволе [85], от овец, коз и коров [63]. Как правило, речь идет об инфицировании одомашненных животных штаммами, полученными от людей [63], хотя одна из гипотез допускает возможность природной инфекции *H. pylori* у рогатого скота [19].

Основной, но не единственной нишей обитания *H. pylori* в организме человека является слизистая оболочка желудка [58, 69]. Внежелудочная локализация *H. pylori*, хотя и более редкая, разнообразна: двенадцатиперстная кишка [69], подвздошная кишка (дивертикул Меккеля), нижний отдел пищевода [1], слизистая оболочка языка [60] и зубной налет [56, 60]. В связи с этим выведение бактерии из организма возможно со многими выделениями и секретами: фекалиями, рвотными массами, желудочным соком, материалом «срыгивания», слюной. Отсюда следуют современные представления, по которым существуют два основных механизма инфицирования *H. pylori*, – «фекально-оральный» [34] и «орально-оральный» [41]. Они могут быть реализованы контактным [60, 85], водным [35] или пищевым путем [85]. Кроме того, обоснованы представления еще о двух механизмах передачи – «желудочно-оральном» (через материал срыгивания и рвотные массы [50]) и «желудочно-желудочном» (через эндоскопы и другие медицинские инструменты [82]).

***H. pylori* в окружающей среде**

По современным представлениям, *H. pylori* лишен сапронозных свойств (не способен размножаться в абиотической среде), однако до нескольких суток может сохранять жизнеспособность в объектах внешней среды. Огромный размер резервуара инфекции и непрерывное обильное выделение возбудителя с перечисленными выше материалами обеспечивают его постоянное присутствие в экосистемах городских и сельских поселений. Так, американские, испанские и японские авторы показали наличие *H. pylori* в почве общественных мест, на игровых площадках парков, в почве полей, фекалиях мух и коров [35, 67, 76]. Многочисленными работами в различных регионах мира доказано присутствие бактерии в воде открытых источников (колодцах, озерах, реках) и сточных водах и даже в питьевой воде населенных пунктов [10, 76]. Японские исследователи установили четкую закономерность: речная вода в верховье рек свободна от *H. pylori*, признаки его присутствия появляются

в среднем и нижнем течении по мере нарастающего фекального и бытового загрязнения (как буквально пишут авторы – «там, где распространена человеческая биосфера») [25]. В некоторых развивающихся странах было выявлено присутствие жизнеспособных бактерий *H. pylori* в очищенной водопроводной воде [9, 11]. В развитых странах в питьевой воде неоднократно определялась ДНК *H. pylori* [12, 35], однако никогда не были обнаружены эти бактерии в жизнеспособной форме. Наши исследования питьевой воды из распределительной системы Санкт-Петербурга также не выявили присутствия *H. pylori*. Эти данные свидетельствуют о том, что современные технологии очистки и обеззараживания воды защищают население от заражения *H. pylori*, что не исключает риска инфицирования при аварийных ситуациях, связанных с прорывом сточных вод в водопроводную сеть.

Наряду с контаминацией воды и почвы, возможно и загрязнение пищевых продуктов *H. pylori*. Жизнеспособные бактерии неоднократно выявлялись в сыром коровьем молоке [19, 26], хотя их никогда не находили в пастеризованном молоке и кисломолочных продуктах. Иранскими исследователями получены многочисленные свидетельства загрязнения сырых салатов и овощей этим возбудителем [88], что согласуется с эпидемиологическими наблюдениями о риске заражения при употреблении немывтых овощей (см. ниже).

Факторы риска заражения

В структуре внешних факторов риска заражения преобладают условия социальной среды. Внутрисемейная передача *H. pylori* является основной в развитых странах. Инфицированная мать – главный фактор риска заражения детей (более 50% изолятов *H. pylori* в семье идентичны «материнскому» штамму); весьма значительна роль старших братьев и сестер [42, 53]. Роль отца, бабушек и дедушек несущественна [62, 68]. В большинстве стран (в России также) четко показано влияние образовательного уровня матери – чем он ниже, тем выше инфицированность детей [29, 53, 54]. Значительными факторами риска заражения являются плохие санитарные условия в жилище – отсутствие водопровода, горячей воды и канализации, пренебрежение правилом мыть руки после туалета, отсутствие мыла [16, 20]; скученность, общие постели детей с родителями или с другими детьми, многодетность семей [24, 29]. Эти факторы более значимы в развивающихся странах, как и некоторые этнические особенности кормления детей. Например, смазывание сосков слюной матери (в Бангладеш, Индии) или пережевывание пищи матерью перед кормлением детей (в Эфиопии, Бангладеш) заметно увеличивают риск раннего заражения детей [24]. Внутрисемейная передача *H. pylori* между взрослыми лицами существует, но не преобладает: от супруга к супругу микроб передается у 22–42% супружеских пар; этот процесс медленный – заражение тем вероятнее, чем больше лет супруги живут вместе [42].

За пределами семьи факторы риска значительно многочисленнее в развивающихся странах: употребление пищи из уличной торговли, контакт с рогатым скотом, контакт с немывтыми овощами и их употребление, купание в неочищаемых водоемах, питье воды из открытых источников и т. д. [20, 24, 29].

Группы риска в развитых странах в основном определены: семьи и сообщества низкого социально-экономического статуса (семьи с годовым доходом выше 70 тысяч долларов США практически свободны от *H. pylori*) [56].

Принадлежность к этническим группам, «удаленным от современной цивилизации», – мощнейший фактор стабильного риска заражения *H. pylori*.

Посещение детских садов создает детям в 2–3 раза повышенный риск приобретения *H. pylori*, как показано в Японии и США [29, 52, 62].

Организованные коллективы (рекруты, обитатели специнтернатов) также являются группами риска [45, 85].

Профессиональные группы – медицинские работники (в том числе дантисты), по данным из Бразилии, Греции и Японии, все еще имеют повышенный риск заражения *H. pylori* [38, 53].

Территория риска – это развивающиеся страны с высоким уровнем распространения инфекции *H. pylori*. Поездка немецких детей в Азию увеличивала риск их заражения в 3,7 раза [36]; пребывание американских войск в Кувейте в связи с войной в Персидском заливе привело к инфицированию хеликобактериями 14% их состава за 1 год [39]. Эти наблюдения важны, поскольку ясно показывают, что сниженная заболеваемость инфекцией *H. pylori* в западном мире вызвана скорее не повышением иммунитета населения, а снижением циркуляции возбудителя на территории развитых стран.

Сопутствующие заболевания. К существенным факторам риска относятся состояния *витаминовой недостаточности*, вызванные дефицитом свежих овощей и фруктов [29]. Важным фактором риска приобретения и дальнейшего неблагоприятного течения инфекции *H. pylori* считаются частые *лихорадочные заболевания в детстве* [31, 47]. *Гельминтозы* как вектор для передачи *H. pylori* и провокатор диарейных состояний рассматриваются в ряде работ в качестве приобретенного фактора риска хронической хеликобактерной инфекции [61, 78, 84].

Стиль жизни и *H. pylori*

Элементы стиля жизни, как выяснилось, могут сильно влиять и на вероятность заражения *H. pylori*, и на клинические последствия инфекции. Существуют факторы, способствующие инфицированию и болезнетворному действию (синергисты *H. pylori*), и факторы, препятствующие инфекции (антагонисты *H. pylori*).

Факторы-синергисты *H. pylori*

Курение: исследование в Великобритании [65] показало, что курение не влияет на вероятность заражения *H. pylori*. Однако в полной мере подтверждены сведения о курении и как о независимом факторе риска, и как о синергисте *H. pylori* в развитии язвенной болезни и рака желудка. Проспективное когортное исследование в Дании, продолжавшееся 12 лет, показало, что риск развития язвы у носителей *H. pylori* в 4,3 раза выше, чем у неинфицированных лиц; курение повышает риск возникновения язвы [72], а также развития рака желудка у носителей *H. pylori* почти втрое [15].

Употребление кофе, по наблюдениям в Англии, не влияло на риск инфицирования хеликобактериями

[65]. Однако употребление кофе с сахаром содействовало развитию пептической язвенной болезни, как это выявлено в исследовании датских ученых [80].

Употребление алкогольных напитков. Данные литературы позволяют говорить о том, что алкогольные напитки различаются по влиянию на вероятность и самой инфекции *H. pylori*, и ее серьезных последствий, причем здесь на первый план выходит культура питья.

Работа, выполненная в Великобритании, показала, что умеренное регулярное употребление вина снижает риск инфекции *H. pylori* на 11–17%, умеренное употребление пива также снижает риск инфицирования, но употребление больших количеств пива (более 3–6 доз в неделю) уже сводит профилактическое действие к нулю [65, 80]. Более того, употребление пива и других спиртных напитков, за исключением вина, повышает риск заболеть раком желудка. У лиц, потребляющих пиво в количествах от 7 до 21 дозы в неделю, риск заболеть раком повышен в три раза; а у употребляющих более 21 дозы пива относительный риск рака достигает 5,2. Сочетание употребления пива с регулярным употреблением вина снижает этот риск до 1,7. Регулярное употребление вина при умеренном питье пива и других алкогольных напитков снижает риск до 0,5. Таким образом, умеренное употребление вина не сопровождается повышением риска развития рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта, тогда как даже умеренное регулярное потребление пива и других спиртных напитков заметно увеличивает этот риск.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе аспирин, были изучены на предмет влияния на инфекцию *H. pylori* в связи с их массовым постоянным применением старшими группами населения для различных лечебных и профилактических целей. Данные исследований убедительно доказали, что НПВП и *H. pylori*: а) являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и ее осложнений; б) оба фактора усиливают действие друг друга в развитии язвы. На основании этих наблюдений сформулирована строгая медицинская рекомендация проводить тестирование инфекции *H. pylori* у всех пациентов, подлежащих длительному лечению аспирином и другими НПВП, и при выявлении инфекции проводить антибактериальную терапию [55].

Факторы-антагонисты *H. pylori*

Провитамин А и каротиноиды. Исследование в регионе высокого распространения инфекции *H. pylori* (распространенность 90%) в Колумбии показало достоверную полезность фруктов и овощей, богатых провитамином А, витаминами С и Е, для профилактики атрофического гастрита у населения [18]. Защитная роль витамина А подтверждена при обширном проспективном исследовании в США [8]. Не только овощи, но любые продукты, в том числе добавки и витаминные (мультивитаминные) препараты, давали более чем двукратный профилактический эффект. Тем не менее, потребление фруктов и овощей предпочтительно ввиду того, что, помимо витаминов, они содержат *пищевые волокна* – еще один важный профилактический компонент.

Вино, но не другие алкогольные напитки, имеет два важных полезных эффекта против инфекции *H. pylori*: 1) снижение риска инфицирования человека; в

этом отношении вино сходно с другими алкогольными напитками (при условии их умеренного потребления по критериям, принятым в странах Запада); 2) снижение риска развития карциномы желудка у лиц, умеренно употребляющих вино; это является экстраординарным эффектом вина на фоне других спиртных напитков [32].

Чай. Исследования, проведенные в Дании [80], показали достоверный полезный эффект питья чая (без сахара), понижающий риск развития язвенной болезни. Как выяснили китайские исследователи [89], чай обладает прямым антимикробным действием на *H. pylori in vitro*. Подтверждено тормозящее действие двух чайных катехинов (эпигаллокатехина и эпикатехина) на размножение бактерий. Авторы делают заключение, что чай (конкретно – изученные образцы китайского чая) обладает антихеликобактерной активностью при достаточном ежедневном употреблении.

Клюква. Исследователи из разных стран показали, что клюква (наш «северный виноград») обладает замечательным свойством подавлять рост *H. pylori* в желудке [17, 59, 79] и может быть с успехом использована для профилактических и лечебных диет.

Физическая активность имеет несомненное важное значение как один из факторов, понижающих риск развития язвенной болезни у современных европейцев, инфицированных хеликобактериями [80]. Показатель относительного риска для лиц, занимающихся физическим трудом и практикующих умеренные, но не тяжелые физические нагрузки, был в 14 раз ниже, чем в целом у населения с инфекцией *H. pylori* [72].

Бремя патологии, создаваемое *H. pylori*

Инфекция *H. pylori* может протекать бессимптомно десятки лет, что, к сожалению, не ограждает инфицированных лиц от ее тяжелых отдаленных последствий – язвы и рака. Однако во многих случаях проблемы, создаваемые бактерией, начинаются с детства. Помимо раннего формирования желудочной патологии и учащения диарейных болезней, у многих инфицированных детей наблюдаются неблагоприятные изменения антропометрических данных – снижение массы тела и роста детей даже в эпидемиологически благополучной Германии [70]. Хеликобактерный гастрит и даже язвенная болезнь нередко также начинаются в детстве. Расширение и повышение заболеваемости детей гастритом/дуоденитом в 90-е гг. XX и нулевые годы XXI в. стали крупной проблемой национального здравоохранения Российской Федерации. С 1991 по 2010 г. заболеваемость детей гастритом возросла в 3,14 раза, язвенной болезнью – в 2,4 раза [3].

У взрослых контингентов населения на первый план по значимости выходит позитивная по *H. pylori* язвенная болезнь, она создает 13,74% всего бремени заболеваемости, обусловленного желудочно-кишечной патологией в целом. С ней связано 13% случаев смертности от болезней органов пищеварения. Каждый 200-й случай смерти на земном шаре – это смерть от язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и их осложнений [2, 66]. В Российской Федерации обращаемость населения по поводу язвенной болезни составляет более 5 миллионов случаев в год. По данным официальной статистики, за 2013 г. в России зарегистрировано 1320787 больных язвенной болезнью [5].

Следующие и наиболее тяжелые последствия инфекции *H. pylori* – онкологические поражения желудка: рак и лимфома MALT-типа. Согласно данным ВОЗ, в 2012 г. в мире зарегистрировано около миллиона новых случаев рака желудка и 723073 случая смерти от него. Примерно 78% этих заболеваний и потеря связаны с инфекцией *H. pylori* [40]. В Российской Федерации заболеваемость и смертность от рака желудка ниже, чем в странах Азии, но выше, чем в Западной Европе и США. В 2013 г. в нашей стране зарегистрировано 37293 новых случая рака желудка [6].

Помимо тяжелых медицинских последствий и демографического ущерба, который приносит преждевременная смертность от болезней, ассоциированных с *H. pylori*, существует и огромное бремя финансовых затрат, создаваемых этой инфекцией. Об этом красноречиво говорят данные из США: на лечение только больных язвенной болезнью в этой стране ежегодно расходуется более 3 миллиардов долларов [75].

Начало перелома

Первые признаки отступления этой массовой инфекции *H. pylori* проявились еще до открытия инфекционного агента. В середине XX в. в наиболее развитых странах стала снижаться заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а с отставанием примерно на 20 лет началось неуклонное снижение частоты рака желудка. И лишь в 80–90-х гг. получены ретроспективные доказательства того, что это в основном связано с постепенным снижением распространенности хеликобактерной инфекции. Как оказалось, поколения, рожденные в США и странах Западной Европы после Второй мировой войны, инфицированы хеликобактериями в меньшей степени, чем когорты предыдущих лет рождения. Каждая последующая когорта оказывается в среднем на 2% менее инфицированной, чем предыдущая. Процесс непрерывно продолжается вплоть до наших дней, каждые 25 лет дают эффект примерно 50%-го снижения инфицированности во вновь рождающихся когортах [56]. Это явление получило название «эффект когорты», или «*когортный эффект снижения распространенности инфекции H. pylori*». Детальный анализ его причин не предпринимался, общепринятая точка зрения состоит в том, что эффект когорты обусловлен, во-первых, высоким уровнем гигиены в странах Запада и, во-вторых, широким применением антибиотиков. До открытия *H. pylori* эффект когорты, очевидно, был сопутствующим явлением при антибиотикотерапии многих других инфекционных болезней, после открытия возбудителя антибиотикотерапия стала целенаправленной и позволила развить этот успех.

Комбинированная терапия, включающая антибиотики и антисекреторные средства, по данным сообщений из разных стран мира, имеет по результатам заживления язвы и предупреждению ее рецидивов заметное превосходство над прежними терапевтическими и хирургическими методами лечения [22]. Эрадикационная терапия с успехом применена и для лечения пациентов с осложненной язвенной болезнью – рецидивирующими кровотечениями [27] и пилородуоденальном стенозом [28]. Снижение частоты рецидивов до единичных процентов в год, сокращение числа оперативных вмешательств и улучшение качества жизни язвенных больных являются несом-

ненными достижениями «хеликобактерной эры» в гастроэнтерологии. Свой вклад в этот общий успех внесла научная и медицинская общественность России, приняв и поддержав идею о роли *H. pylori* в этиологии ряда гастродуоденальных заболеваний. Уже в конце 1980-х гг. в стране была начата специфическая диагностика этой инфекции, и наиболее передовые клиники взяли на вооружение антибактериальную терапию язвенной болезни. В 1998 г. были опубликованы первые Рекомендации Российской группы по изучению *H. pylori* [7]. Действующие национальные руководства по диагностике и лечению болезней, ассоциированных с этим возбудителем [3, 4], реализуют современный опыт мировой медицины в этой области.

Другим большим и в чем-то неожиданным успехом является разработка антибиотикотерапии злокачественной лимфомы желудка MALT-типа, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Эта лечебная стратегия в 70% случаев обеспечивает полное устранение опухоли без применения хирургических методов, лучевой и химиотерапии [81]. И, наконец, получены первые обнадеживающие результаты по профилактике рака желудка с помощью ранней эрадикации *H. pylori* (на стадиях до развития предраковых изменений) [87], а также по предупреждению рецидивов рака желудка у больных, оперированных на ранних его стадиях [83].

Помимо прямого лечебного эффекта, антибактериальная терапия язвенной болезни, хронического гастрита и MALT-лимфомы желудка приводит к еще одному ценному результату. Она обладает эффектом так называемой вторичной профилактики, поскольку вылеченные пациенты перестают быть источником инфекции для собственной семьи, трудового коллектива и всего круга общения данного человека. Тем самым она вносит ощутимый вклад в *когортный эффект снижения распространенности инфекции H. pylori*. Вслед за странами Запада к этому эффекту присоединились Япония, Южная Корея и другие экономически успешные страны мира [43, 48].

В России, если судить по долгосрочному тренду снижения частоты рака желудка, эффект когорты начинался в 1970–1980-е гг., но был прерван в период социальных и экономических потрясений 1990-х гг. [2]. Начиная с 1991 г. в стране началось существенное повышение заболеваемости гастритами и язвенной болезнью, особенно в самых уязвимых контингентах населения – детских (рис. 1, 2). Исследования Санкт-Петербургского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера выявили в тот период заметный рост темпа заражения детей хеликобактерной инфекцией [2]. Рост инфицированности детей продолжался, по нашим данным, вплоть до 2008 г., а взрослых лиц – до 2011 г. (рис. 3), когда, наконец, в стране возобновился *когортный эффект снижения распространенности инфекции H. pylori* и пошла на убыль заболеваемость гастритами у детей (рис. 1). Однако надо подчеркнуть, что второй этап отступления инфекции начинается с очень высокого уровня ее распространенности, и устойчивость этой благоприятной тенденции будет зависеть от всей массы социальных, экономических, демографических, санитарных факторов, приведенных выше, а также от поведенческих стереотипов населения.

Исходя из темпов устойчивого когортного эффекта в США, исследователи разработали математическую

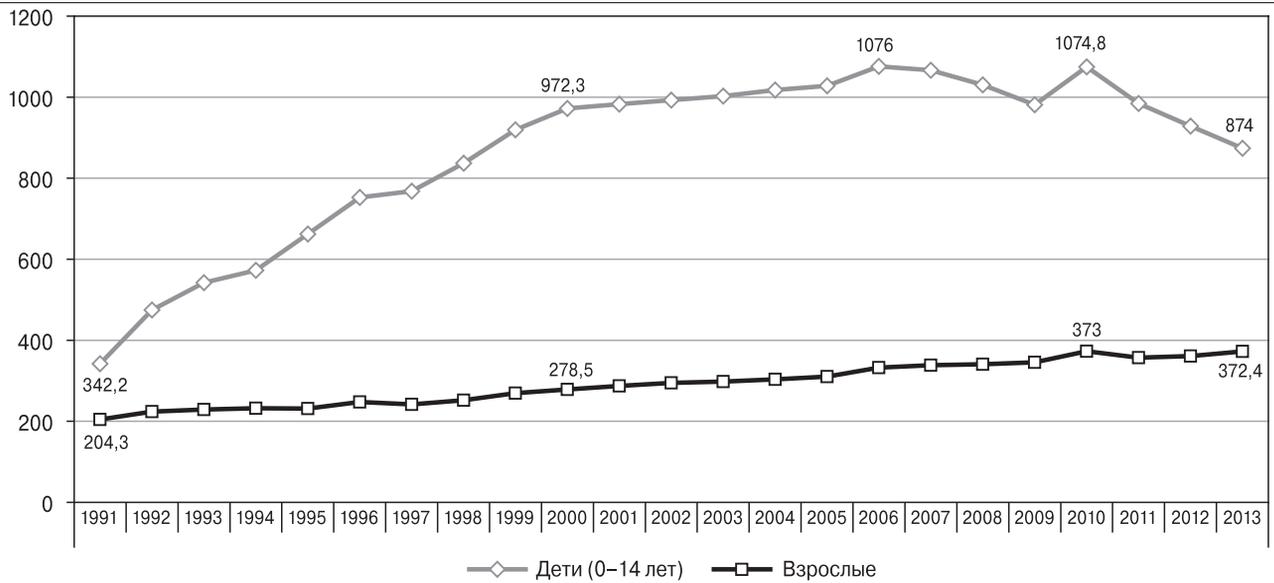


Рис. 1. Первичная заболеваемость гастритом/дуоденитом в Российской Федерации (число случаев на 100000 населения в год)

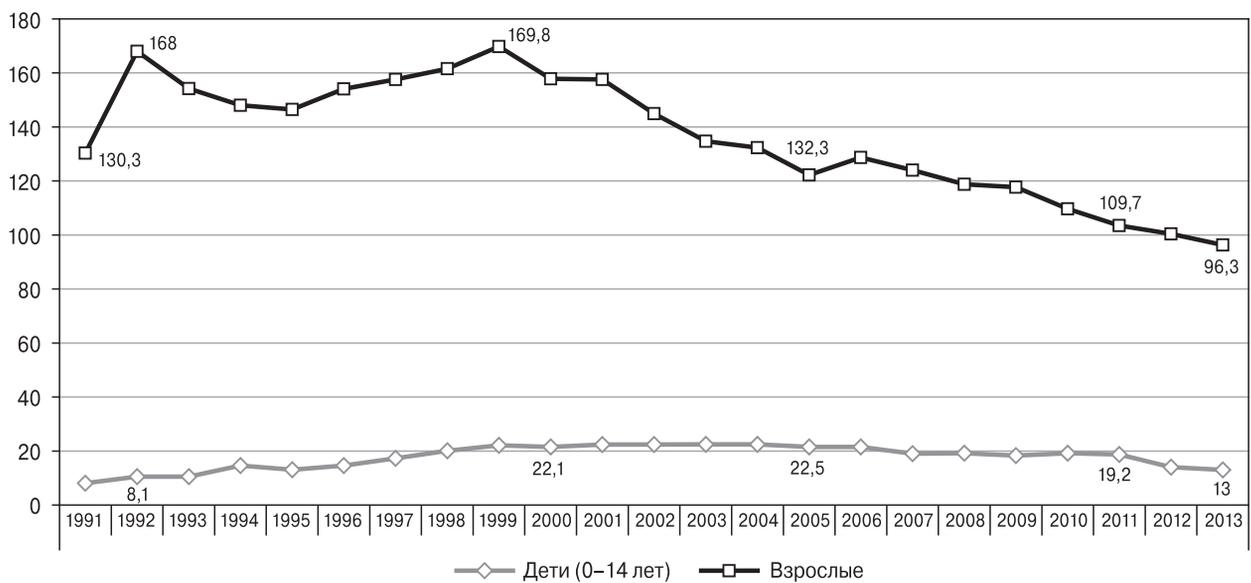


Рис. 2. Первичная заболеваемость язвенной болезнью в Российской Федерации (число случаев на 10000 населения в год)

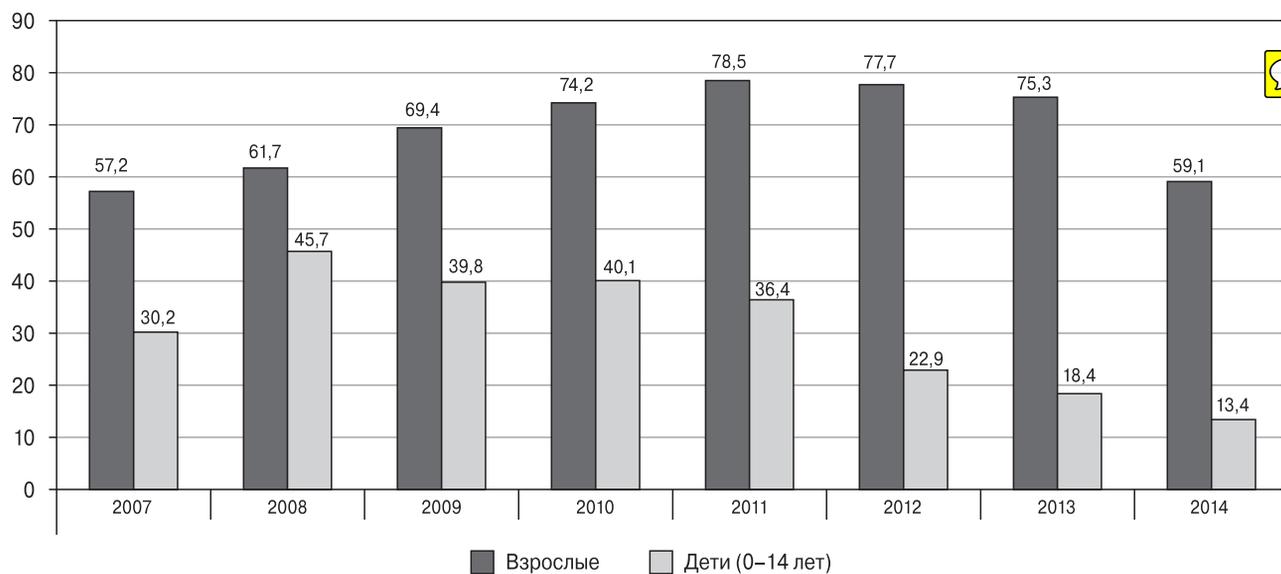


Рис. 3. Динамика распространенности инфекции *H. pylori* (%) среди взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации

модель дальнейшего хода процесса в этой стране [73]. Прогнозируется исчезновение *патогена из популяции американского населения без направленного воздействия в течение 100 лет*, и это повлечет за собой дальнейшее резкое снижение частоты язвенной болезни и рака желудка. Ясно, что это слишком дальняя перспектива, а кроме того, за пределами развитых стран все равно останется развивающийся мир как постоянная зона риска возврата инфекции. В связи с этими обстоятельствами задача разработки мер направленного воздействия на эпидемический процесс активно обсуждается в литературе.

Пути борьбы с распространением инфекции *H. pylori*

Оптимальным решением проблемы могло бы стать создание вакцины против *H. pylori* и массовая вакцинопрофилактика как более практичный и экономичный метод предупреждения язвенной болезни и рака желудка, чем антибактериальная терапия. Многие специалисты считают вакцинопрофилактику наиболее перспективной для стран с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* [57]. Исследования по этому направлению ведутся с 1980-х гг., однако ощутимого прогресса нет до сих пор. Подобно вирусу гепатита С (ВГС) и ВИЧ, *H. pylori* непрерывно мутирует, и этой бактерии в высокой степени свойственно явление, получившее название «ускользание от иммунной системы». Поэтому перспективы создания вакцины против *H. pylori*, так же как и против ВГС и ВИЧ, сегодня еще не ясны [74]. В силу этих обстоятельств остается антибиотикотерапия. Вопрос о широких профилактических программах диагностики и лечения не только клинических больных, но и всех бессимптомных лиц с инфекцией *H. pylori* давно обсуждается в литературе [44, 57]. В ряде стран были разработаны и введены в действие масштабные региональные программы, в ходе которых 1–2-недельные курсы лечения антибиотиками (в комбинации с препаратами, уменьшающими кислотность и секрецию желудочного сока) получили сотни тысяч бессимптомных носителей *H. pylori*. За ними было установлено многолетнее наблюдение с регистрацией таких последствий инфекции, как атрофический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка. В 2013 г. к анализу результатов таких программ подключилось Международное агентство по изучению рака (МАИР). Агентство позитивно оценило эффективность программ, выполненных в Китае, Тайване, Великобритании, Японии, Республике Корея и Латинской Америке. В группах лиц, прошедших курс лечения, достоверно меньше случаев язвенной болезни, атрофического гастрита, и на 34% реже возникает рак желудка, чем в контрольных группах населения. В то же время в результате программ возможны побочные последствия иного плана – аллергические состояния, воспалительные и опухольевые заболевания пищевода, потенциальное возрастание устойчивости бактерий к антибиотикам [40]. Специалисты считают, что предотвращение рака желудка перевешивает возможные нежелательные эффекты массового искоренения *H. pylori*, однако признают необходимость дальнейшего изучения и этого аспекта проблемы [46]. В силу этих причин сегодня речь еще не может идти о расширении программ до национальных масштабов, а лишь

о развитии региональных программ, которые необходимы и в России и которые помогут надежно взвесить позитивные и негативные последствия массовых медикаментозных мер и определить контингенты населения, нуждающиеся в них в приоритетном порядке.

Таким образом, в ожидании создания эффективной вакцины против *H. pylori* и окончательного вердикта относительно массовых медикаментозных программ в распоряжении современного общества остается вторичная вакцинопрофилактика, о которой сказано выше, и меры социального и санитарно-гигиенического плана. Действенность таких мер не нуждается в доказательствах, однако их реализация, наряду с несомненной важностью финансовых затрат, требует подлинной культуры отношения к собственному здоровью и здоровью окружающих: культуры содержания жилищ, культуры питания и потребления спиртных напитков, культуры обслуживания, культуры физического контакта между людьми, культуры содержания территории, рек, озер и мест отдыха. Свою часть пути должен пройти каждый – родители, администрация детских учреждений, владельцы и персонал объектов питания, представители общественного здравоохранения и коммунальных служб, администрация населенных мест, представители средств массовой информации.

Медицинские работники, ученые, журналисты и педагоги должны активнее использовать возможности информационного общества для воспитания необходимых сегодня культурных навыков, прежде всего у детей. (Самый краткий перечень профилактических мер, которые давно ушли дальше «мытья рук перед едой», приводится на сайте Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера <http://pasteurorg.ru/kak-uberech-sebja-detei-i-blizkikh-ot-opasnykh-infektsii>).

Заключение

На глазах у современного поколения разворачивается исторический процесс отступления массовой инфекции, преследующей человечество с момента его возникновения и создающей тяжелое бремя для здравоохранения и общества в целом, – инфекции *H. pylori*. Процесс начался в странах с высоким доходом на душу населения, и в последние три года к нему присоединилась Россия. Выдающийся вклад в этот процесс вносит медицинская наука и практическая медицина, хотя на современном этапе более значимую роль, по всей вероятности, играет высокий уровень жизни и общественной и личной гигиены. Медицинская наука и практика будут и дальше продолжать интенсивные исследования и разработки по проблеме борьбы с этой инфекцией. Подлинным вызовом современной науке остается создание вакцины против *H. pylori*, а также решение вопроса о показаниях для массовых медикаментозных профилактических программ.

Другие институты современного общества (от семьи до властных структур), способные влиять на экологическую безопасность, получают реальный шанс улучшить эффективность мер по охране здоровья населения за счет научно обоснованных адресных действий против распространения пока еще массовой инфекции *H. pylori*. Естественная история этого непрошеного спутника человеческой цивилизации может и должна уйти в прошлое.

Литература

Список русскоязычной литературы

1. Баранская ЕК. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*. Болезни органов пищеварения. 2000;(1):8-14.
2. Жебрун АБ. Инфекция *Helicobacter pylori*. СПб.: Феникс; 2006. 380 с.
3. Жебрун АБ, Сварваль АВ, Ферман РС, Гончарова ЛБ. Методы лабораторной диагностики инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. СПб.; 2014. 60 с.
4. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Ланина ТЛ, Шептулин АА. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;22(1):87-89. <http://www.gastro-j.ru/article/401-rekomendatsii-rossiyskoy-gastroenterologicheskoy-assotsiatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-infekts>.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году. Статистические материалы. М.; 2014.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Социально значимые заболевания населения России в 2013 году (Статистические материалы). М.; 2014.
7. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998;8(1):105-7.

Общий список литературы / Reference List

1. Baranskaya EK. [Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection]. *Bolezni organov pischevareniya*. 2000;(1):8-14. (In Russ.)
2. Zhebrun AB. *Infektsiya Helicobacter pylori*. [*Helicobacter pylori* infection]. Saint Petersburg: Feniks; 2006. (In Russ.)
3. Zhebrun AB, Svarval' AV, Ferman RS, Goncharova LB. *Metody Laboratornoy Diagnostiki Infektsii, Obuslovennoy Helicobacter pylori*. [Methods of laboratory diagnostics of infections caused by *Helicobacter pylori*]. Saint Petersburg; 2014. 60 p. (In Russ.)
4. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA. [*Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults*]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;22(1):87-9. (In Russ.) <http://www.gastro-j.ru/article/401-rekomendatsii-rossiyskoy-gastroenterologicheskoy-assotsiatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-infekts>
5. The Ministry of Health of the Russian Federation. [General Morbidity of the Population of Russia in 2013. (Statistical Materials)]. Moscow, 2014. (In Russ.)
6. The Ministry of Health of the Russian Federation. [Socially Significant Diseases of the Population of Russia in 2013 (Statistical materials)]. Moscow; 2014. (In Russ.)
7. [*Guidelines for the diagnosis and treatment of H. pylori infection in adults with gastric ulcer and duodenal ulcer*]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998;8(1):105-7. (In Russ.)
8. Aldoori WH, Giovannicci EL, Stampfer MJ, Rimm EB, Wing AL, Willett WC. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine and risk of duodenal ulcer in men. *Epidemiology*. 1997;8:420-4.
9. Al-Sulami AA, Al-Taei AM, Juma'a MG. Isolation and identification of *Helicobacter pylori* from drinking water in Basra governorate, Iraq. *East Mediterr Health J*. 2010;16:920-5.
10. Aziz RK, Khalifab MM, Sharafa RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection. *J Adv Res*. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.007>
11. Bahrami AR, Rahimi E, Ghasemian Safaei H. Detection of *Helicobacter pylori* in city water, dental units' water, and bottled mineral water in Isfahan, Iran. *Scientific World J*. 2013;280510.
12. Benson JA, Fode-Vaughan KA, Collins MLP. Detection of *Helicobacter pylori* in water by direct PCR. *Lett Appl Microbiol*. 2004;39:221-5.
13. Beydoun MA, Beydoun HA, Shroff MR, Kitner-Triolo MH, Zonderman AB. *Helicobacter pylori* seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey. *Psychosom Med*. 2013;75:486-496. doi: 10.1097/PSY.0b013e31829108c3
14. Blaser MJ. An endangered species in the stomach. *Sci Am*. 2005;292(2):38-45. doi: 10.1038/scientificamerican0205-38. PMID 15715390.
15. Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stümer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2002;98:446-9.
16. Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22:283-97.
17. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea – a review. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(2):79-99.
18. Correa P, Zavala D, Fontham E, Ruiz B, Ramakrishnan T, Garcia FT, Collazos T, Ramirez H. Determinants of gastritis phenotype in *H. pylori* infection. In: Hunt RH, Tytgat GNF, eds. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. Dordrecht–Boston–London: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 381-89.
19. Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H, Yamaoka Y, Osato MS, Mototsugu K, Nieddu AM, Realdi G, Graham DY. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1396-401.
20. Engstrand L. *Helicobacter* in water and waterborne routes of transmission. *J Appl Microbiol*. 2001;90:80S-84S.
21. Falush D, Stephens M, Pritchard JK. Inference of population structure using multilocus genotype data: linked loci and correlated allele frequencies. *Genetics*. 2003;164:1567-87.

22. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. doi: 10.1002/14651858.CD003840.pub4.
23. Fox J. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 suppl 2:93-103.
24. Frenck R, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes and Infection.* 2003;5:705-13.
25. Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. *Lett Appl Microbiol.* 2004;38:517-21.
26. Fujimura S, Kawamura T, Kato S, Tateno H, Watanabe A. Detection of *Helicobacter pylori* in cow's milk. *Lett Appl Microbiol.* 2002;35:504-7.
27. Gisbert J, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004. doi: 10.1002/14651858.CD004062.pub2
28. Gisbert J, Pajares J. *Helicobacter pylori* infection and gastric outlet obstruction – prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1203-8.
29. Go M. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 suppl 1:3-15.
30. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol.* 1989;39:397-405.
31. Graham D, Yamaoka Y. H. pylori and cagA: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer and its complications. *Helicobacter.* 1998;3(3):145 p.
32. Grønbaek M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TI. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *Brit Med J.* 1998;(317):844-7.
33. Handt L, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, Rozmiarek H, Rufo R, Stalis IH. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun.* 1994;62:2367-74.
34. Hazell S. H. pylori in developing countries. In: Hunt RH, Tytgat GNF, eds. *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure.* Dordrecht-Boston-London: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 85-94.
35. Hegarty JP, Dowd MT, Baker JH. Occurrence of *Helicobacter pylori* in surface water in the United States. *J Appl Microbiol.* 1999;87:697-701.
36. Herbarth O, Krumbiegel P, Fritz G, Richter M, Schlink U, Müller DM, Richter T. *Helicobacter pylori* prevalences and risk factors among school beginners in a German urban center and its rural county. *Environ Health Perspect.* 2001;109:573-7.
37. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L, Parvin S, Rahman A, Arefin MS, Hasan M, Ahmad MM, Glatz-Krieger K, Terracciano L, Bauerfeind P, Beglinger C, Gyr N, Khan AK. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology.* 2001;121:792-8.
38. Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:862-5.
39. Hyams K, Taylor D, Gray G, Knowles JB, Hawkins R, Malone JD. The risk of *Helicobacter* infection among US military personnel deployed outside the United States. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52:109-12.
40. *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer: IARC Working Group Reports, № 8. Lyon, France; 2014. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/Helicobacter_pylori_Eradication.pdf
41. Karczewska E, Konturek J, Konturek P, Cześnikiewicz M, Sito E, Bielański W, Kwiecień N, Obtułowicz W, Ziemiak W, Majka J, Hahn EG, Konturek SJ. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 2002;47:978-86.
42. Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M, Casswall TH, Befrits R, Hellström PM, Bengtsson C, Engstrand L, Granström M. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5604-8.
43. Kobayashi T, Kikuchi S, Lin Y, Yagyū K, Obata Y, Ogihara A, Hasegawa A, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H, Sakiyama T, Tenjin H. Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer.* 2004;7:233-9.
44. Kuipers E. *Helicobacter pylori* and the risk and the management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11 suppl 1:71-88.
45. Kyriazanos I, Ilias I, Gizaris V, Hountis P, Georgaklis V, Dafnopoulou A, Datsakis K. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Hellenic navy recruits. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:501-4.
46. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62:676-682. doi: 10.1136/gut-2012-302240
47. Li L, Genta R, Go M, Gutierrez O, Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* strain and the pattern of gastritis among first-degree relative of patients with gastric carcinoma. *Helicobacter.* 2002;7:349.
48. Lim SH, Kwon JW, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, Yim JY, Kim HU, Baik GH, Seo GS, Shin JE, Joo YE, Kim JS, Jung HC. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea:

- nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:104. <http://www.biomed-central.com/1471-230X/13/104>
49. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, Van der Merwe SW, Yamaoka Y, Graham DY. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2007;445:915-8.
 50. Luzzza F, Mancuso M, Imeneo M, Contaldo A, Giancotti L, Pensabene L, Doldo P, Liberto MC, Strisciunglio P, Focà A, Guandalini S, Pallone F. Evidence favoring the gastro-oral route in the transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(6):623-7.
 51. Malaty H, El-Kasabany G, Graham D, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet.* 2002;359:931-5.
 52. Malaty H, Graham D. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *H. pylori*. *Infection. Gut.* 1994;35:742-5.
 53. Malaty H, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2003;8 suppl 1:8.
 54. Malaty H, Paykov V, Bykova O, Ross A, Graham DP, Anneger JF, Graham DY. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter.* 1996;1:82-7.
 55. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). *Gut.* 2012;61:646-64.
 56. Marshall B. Epidemiology of *H. pylori* in Western countries. In: Hunt RH, Tytgat GNF, eds. *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure.* Dordrecht–Boston–London: *Helicobacter pylori*: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 75-84.
 57. Marshall BJ. The future of *Helicobacter pylori* eradication: a personal perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11 suppl 1:109-15.
 58. Marshall B, Rouse H, Annear D, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Mikrobios Lett.* 1984;25:83-8.
 59. Matsushima M, Suzuki T, Masui A, Kasai K, Kouchi T, Takagi A, Shirai T, Mine T. Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 suppl 2:S175-80.
 60. Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2002;7 suppl 1:8.
 61. Mitchell H, Wiseman M, Ally R, Ahmed R, Segal I. The cytokine response to *Helicobacter pylori* is significantly different in symptomatic Sowetans with symptomatic Australians. *Gut.* 2001;40 suppl 11. Abstract A 23.
 62. Miyaji H, Azuma T, Ito S, Abe Y, Gejyo F, Hashimoto N, Sugimoto H, Suto H, Ito Y, Yamazaki Y, Kohli Y, Kuriyama M. *Helicobacter pylori* infection occurs via close contact with infected individuals in early childhood. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:257-62.
 63. Momtaz H, Dabiri H, Souod N, Gholami M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in cows, sheep, goats and human beings. *BMC Gastroenterology.* 2014;14-61. doi: 10.1186/1471-230X-14-61
 64. Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebush C. Age of the Association between *Helicobacter pylori* and Man. *PLoS Pathogens.* 2012;8(5):e1002693. doi: 10.1371/journal.ppat.1002693
 65. Murray L, Lane A, Harvey I, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Inverse relationship between alcohol consumption and active *Helicobacter pylori* infection: The Bristol *Helicobacter* project. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2750-5.
 66. Paimela H, Paimela L, Myllykangas-Luosujärvi R, Kivilaakso E. Current features of peptic ulcer disease in Finland: incidence of surgery, hospital admissions and mortality for the disease during the past twenty-five years. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:399-403.
 67. Pérez LM, Codony F, López Leyton D, Fitipaldi M, Adrados B, Morató J. Quantification of *Helicobacter pylori* levels in soil samples from public playgrounds in Spain. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2010;11:27-9.
 68. Perez-Perez G, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter* infection. *Helicobacter.* 2004;9 suppl 1:1.
 69. Rauws E, Tytgat G. *Campylobacter pylori*; Amsterdam, 1989. 169 p.
 70. Richter T, Richter T, List S, Müller DM, Deutscher J, Uhlig HH, Krumbiegel P, Herbarth O, Gutmuths FJ, Kiess W. Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:472-5.
 71. Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, Acevedo C, Figueroa C, Hola K, Schulz M, Duarte I. The long-term reinfection rate and course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:50-6.
 72. Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population-based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut.* 2003;52:186-93.
 73. Rupnow M, Snachter R, Owens D, Parsonnet J. A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:228-37.
 74. Salama NR, Hartung ML, Müller A. Box 2: Progress and obstacles in *H. pylori*-specific vaccine development. *Nature Reviews. Microbiology.* 2013;11:385-99. doi: 10.1038/nrmicro3016
 75. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2002;122:1500-11.

76. Sasaki K, Tajiri Y, Sata M, Fujii Y, Matsubara F, Zhao M, Shimizu S, Toyonaga A, Tanikawa K. Helicobacter pylori in the natural environment. Scand J Infect Dis. 1999;31:275-9.
77. Sauerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. New Engl J Med. 2002;347:1175-86.
78. Sonnenberg A, Cucino C, Bauerfeind P. Commentary: the unresolved mystery of the birth-cohort phenomenon in gastroenterology. Epidemiology. 2002;31:23-6.
79. Stoicov C, Saffari R, Houghton J. Green tea inhibits Helicobacter growth in vivo and in vitro. Int J Antimicrob Agents. 2009;33:473-8.
80. Suadicani P, Hein H, Gyntelberg F. Genetic and life-style determinants of peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. Scand J Gastroenterol. 1999;34:12-7.
81. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphoma. Hematology. 2005;1:307-13.
82. Tytgat G. Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(2):105.
83. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper R.J. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. New Engl J Med. 2001;345:784-9.
84. Vaira D, Holton J, Ricci C, Basset C, Gatta L, Perna F, Tampieri A, Miglioli M. Helicobacter pylori infection from pathogenesis to treatment – a critical reappraisal. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(4):105-13.
85. Van Duynhoven Y, De Jonge R. Transmission of Helicobacter pylori: a role for food? Bull WHO. 2001;79:455-60.
86. WGO. Helicobacter pylori in Developing Countries; 2010. 15 p. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/11_helicobacter_pylori_developing_countries_en.pdf
87. Wong B, Lam S, Wong W, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:187-94.
88. Yahaghi E, Khamesipour F, Mashayekhi F, Safarpour Dehkordi F, Sakhaei MH, Masoudimanesh M, Khameneie MK. Helicobacter pylori in Vegetables and Salads: Genotyping and Antimicrobial Resistance Properties. BioMed Res International. 2014;2014:11. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/757941>
89. Yee Y-K, Koo M. Anti-Helicobacter pylori activity of Chinese tea: in vitro study. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:635-8.

