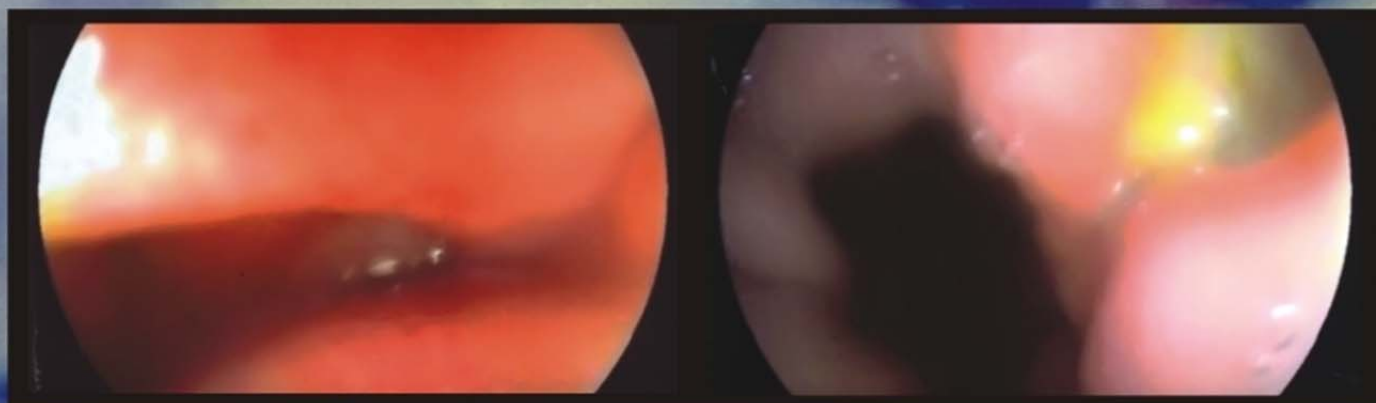


**Авраменко А.А.,
Гоженко А.И., Гойдык В.С.**



ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

очерки клинической патофизиологии



Авраменко А.А., Гоженко А.И., Гойдык В.С.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

очерки клинической патофизиологии

2008 г.

УДК 616.33 – 002/. – 006: 616 – 002.7: 579842

ББК 54: 132. 046 + 55.14

«Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии)».

Монография // Авраменко А.А., Гоженко А.И., Гойдык В.С. - Одесса, 2008. - 304с. яз. русский.

ISBN 966-8557-5-8

В монографии обобщены данные литературы и результаты собственных исследований по различным формам хронического хеликобактериоза у человека: хронического гастрита типа В и язвенной болезни. Представлена новая теория язвообразования – теория едкого щелочного повреждения («плевка»). Излагаются методы комплексной диагностики и лечения хеликобактериоза, в том числе оригинальный подход, основанный на учёте принципов стадийности хронического гастрита типа В и фармакологических свойств препаратов.

Книга представляет интерес для гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, педиатров, специалистов в области профилактической медицины, патофизиологов, студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

О.И. Сукманский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патофизиологии Института стоматологии АМН Украины.

А.А. Свирский – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета

Рекомендовано к изданию Учёным советом ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» МЗ Украины.

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного соглашения владельцев авторских прав

ISBN 966-8557-5-8

©Авраменко А.А., Гоженко А.И., Гойдык В.С., 2008

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ	13
1.1 История изучения этиологии и патогенеза язвенной болезни.....	13
1.2 Современные взгляды на этиологию и патогенез язвенных поражений гастродуоденальной зоны	14
1.2.1 Современные взгляды на этиологию и патогенез деструктивных поражений при язвенной болезни.....	14
1.2.2 Симптоматические язвы.....	36
1.3 Роль <i>Helicobacter pylori</i> в этиологии и патогенезе язвенной болезни.....	53
1.3.1 Эпидемиология <i>Helicobacter pylori</i>	53
1.3.2 Морфобиохимическая характеристика <i>Helicobacter pylori</i>	61
1.3.3 Экспериментально-клинические исследования роли <i>Helicobacter pylori</i> в этиологии и патогенезе язвенной болезни.....	73
1.3.4 <i>Helicobacter pylori</i> и хронизация язвенного процесса.....	98
1.4 Теория «едкого щелочного плевка» - новый взгляд на роль <i>Helicobacter pylori</i> в этиологии и патогенезе язвенной болезни.....	106
1.4.1 Основные противоречия традиционных взглядов на этиологию и патогенез язвенной болезни.....	106
1.4.2 «Альфа» и «Омега» взаимодействия макроорганизма – организма человека – и микроорганизма - <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i>	112
1.4.3 Основные положения теории «едкого щелочного плевка»	119
1.4.4 Горизонтальный и вертикальный механизм формирования язвенных дефектов разной локализации..	128
1.4.5 Причины, способствующие формированию механизмов язвообразования.....	145

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	149
ГЛАВА 3 ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	156
ГЛАВА 4 ДИАГНОСТИКА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	162
4.1 Рентгенологическая диагностика язвенной болезни.....	162
4.2 Эндоскопическая диагностика эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.....	169
ГЛАВА 5 ДИАГНОСТИКА HELICOBACTER PYLORI.....	178
5.1 Инвазивные методы диагностики Helicobacter pylori.....	178
5.2 Неинвазивные методы диагностики Helicobacter pylori.....	183
ГЛАВА 6 КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ КАК СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.....	189
6.1 Методика проведения комплексного обследования больных язвенной болезнью.....	189
6.2 Оценка данных, полученных при проведении комплексного обследования больных язвенной болезнью.....	194
ГЛАВА 7 ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	195
7.1 Хирургические аспекты лечение язвенной болезни и его недостатки.....	195
7.2 Терапевтические аспекты лечение язвенной болезни.....	206
7.2.1 Характеристика схем антихеликобактерной терапии, включающие антибактериальные и антисекреторные препараты, и их недостатки.....	206
7.2.2 Характеристика препаратов, защищающих слизистую гастродуоденальной зоны (плёнкообразующие препараты)	235
7.2.3 Характеристика препаратов, обладающих цитопротективным действием и стимулирующих регенерацию тканей.....	236
7.3 Характеристика Де-нола и схем антихеликобактерной терапии с его ведущей ролью.....	238
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	245
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	249

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВИ - активные водородные ионы
АГБТ - антигеликобактерная терапия
АКТГ - адренкортикотропный гормон
АЛА - антилизоцимная активность
АСЗК - артериально – стимулированный забор крови
АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
АТФаза - фермент аденозинтрифосфатаза
БОЖ - болезни оперированного желудка
ВНС - вегетативная нервная система
ВПЖВП - внепечёночные желчевыводящие пути
ГДЗ - гастродуоденальная зона
ГДК - гастродуоденальное кровотечение
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО - дренирующие операции
ДПК - двенадцатиперстная кишка
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИПП - ингибиторы протонной помпы
ИФА - иммуноферментный анализ
КА - каталаза
КТ - компьютерная томография
МРТ - магнитно-резонансная томография
МТ - мелатонин
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
ОА - остаточный аммиак
ОРЗ - острое респираторное заболевание
ПГ - простагландины
ПЖ - поджелудочная железа
ПК - париетальная клетка
ПЛК - протеолитический каскад
ПМД - периодическая моторная деятельность
ПЦР - полимеразная цепная реакция
ПЭ - побочные эффекты
РЖ - рак желудка

РНК - рибонуклеиновая кислота
РОР - реактивные кислородные радикалы
С - серотонин
СВ - селективная ваготомия
СЗЭ - синдром Золлингера - Эллисона
СО - слизистая оболочка
СО ГДС - слизистая оболочка гастродуоденальной системы
СОД - супероксиддисмутаза
СО ДПК - слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки
СОЖ - слизистая оболочка желудка
СПВ - селективная проксимальная ваготомия
ССР - скинтиграфия соматостатиновых рецепторов
СТГ - соматотропный гормон
ТВ - тубуловезикулы
Тип В - тип «бактериальный»
ТрВ - труккулярная ваготомия
ТТГ - тиреотропный гормон
ТФР - трансформирующий фактор роста
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФАРЗ - ферменты антирадикальной защиты
ФОПП - фекально-оральный путь передачи
ФР - фактор роста
ФРФ - фактор роста фибробластов
ХГ - хронический гастрит
ХИ - хеликобактерная инфекция
ЦАМФ - циклическая аденозинтрифосфорная кислота
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС - центральная нервная система
ЦОГ - циклооксигеназа
ЧЧЗКВ - чрескожный чреспечёночный забор крови из ветвей
воротной вены
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ЭУЗИ - эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭФР - эпидермальный фактор роста

ЭХСС - энтерохромафинно - серотониновая система
ЭЯП ГДЗ - эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной зоны
ЯБ - язвенная болезнь
ЯБ ДПК - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ - язвенная болезнь желудка
C¹³ - изотоп углерода 13
C¹⁴ - изотоп углерода 14
Ca²⁺ - ион кальция
CagA - цитолитический токсин
CH₄ - метан
Cl⁻ - ион хлора
CO₂ - углекислый газ
Fe - железо
H⁺ - ион водорода
H₂ - молекула водорода
HCO₃⁻ - гидрокарбонатный ион
HCl - хлористоводородная кислота
H₂O - вода
H₂O₂ - перекись водорода
HP - *Helicobacter pylori*
H₂S - сероводород
K⁺ - ион калия
N₂ - азот
NH₃ - аммиак
NO₂ - нитрит
NO₃ - нитрат
O₂ - кислород
Pfr - ферритин
VacA - вакуолизирующий токсин

ВВЕДЕНИЕ

Эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной зоны (ЭЯПГДЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – широко распространённая патология [34, 132, 167, 299, 303, 391]. Так, язвенная болезнь (ЯБ) поражала население Земли ещё с древних времён, на что указывает изучение древнеегипетских мумий, у которых находили признаки данной болезни. На возможность возникновения гастродуоденальных изъязвлений указывали в своих трудах Гиппократ, Гален, Цельс, Авиценна и рекомендовали для лечения их клинических проявлений пудру из кораллов, не зная о том, что около 3% этой пудры составляют простагландины. В 1586 году итальянец Марсело Донатус произвёл вскрытие трупа и описал язву желудка, а примерно через 100 лет, в 1688 году Джон ван Мюре сделал первый доклад о дуоденальной язве (ЯБДПК). Ещё примерно через 100 лет, в 18-м веке А.Морганьи описал полную морфологическую картину язвы желудка (ЯБЖ), а известный парижский хирург Ж. Крювелье, обобщив в 1829-35гг. свои многолетние наблюдения за больными, дал первое описание клиники язвы [208, 308].

ЯБ – одно из наиболее распространённых заболеваний среди трудоспособного населения и составляет около 20-30% всех заболеваний ЖКТ [95, 183], которые, в свою очередь, занимают третье место по распространённости в мире после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологической патологии [281]. Данной патологией в наше время в разных странах в течение жизни страдает от 3 до 20 % всего взрослого населения [188, 221, 303, 307, 316, 412], а у 15 – 30 % больных ЯБ в течение 5 -10 лет заболевания возникают различные осложнения, требующие хирургического вмешательства [144, 250, 266, 271, 316.]. У людей пожилого и старческого возраста ЯБ встречается в 19,4-39,3% случаев, а у 10-15% больных этого возраста данное заболевание осложняется кровотечением [309]. В последнее десятилетие в общей структуре патологии пищеварительной системы (140 на 1000 детского населения) отмечено возрастание распространённости ЯБ ДПК у детей в 2-2,5 раза (у 40-60% взрослых больных истоки заболевания находятся в детском возрасте), а также учащение её рецидивирования и различных осложнений [97, 300, 367, 394, 426]. Отмечается неконтролируемый рост патологии ЖКТ у детей. Так, в 1970-е годы регистрируемая заболеваемость составляла 5,4‰, в 80-е – около 30‰, а к 2000г. в среднем по России этот показатель приблизился к 120‰ (т.е., за четверть века распространённость гастроэнтерологической патологии увеличилась в 20 – 25 раз)[314]. В США ЯБ страдают 20 млн. человек, из которых около 100000 в год производятся операции, 6000 умирают от осложне-

ний [313]. Затраты на терапевтическое лечение данной патологии неуклонно растут, достигая в разных странах от 700 млн. до 3,1 млрд. долл. в год [404, 417]. Однако, несмотря на достижения в создании высокоэффективных противоязвенных препаратов, у 20-95% больных возникают рецидивы язв с последующим развитием осложнений [63, 75, 171, 229, 282, 293, 366], а также возросло количество язв с торпидным течением [76, 98]. В России в настоящее время с диагнозом ЯБ под диспансерным наблюдением находится около 3 млн. человек, из которых каждый десятый был оперирован. От осложнений, связанных с неадекватным лечением язвенной болезни, в России ежегодно умирает около 6000 человек трудоспособного возраста [124, 211, 389]. На Украине распространённость заболеваний ЖКТ за последние годы увеличилась с 80‰ до 140‰; с 1990 по 1999 гг. заболеваемость ЯБ выросла почти на 40%; более чем у 4 млн. больных диагностирована ЯБ, из них более 30000 ежегодно оперируют [240, 273, 344]. Послеоперационная летальность составляет 5-8 %, а у 15 – 20% оперированных развиваются так называемые болезни оперированного желудка (БОЖ) [1].

Со времени описания Ж. Крювелье симптоматиологии и патоморфологии ЯБ прошло более 170 лет, но споры об этиологии и патогенезе не утихают до сих пор. Еще первооткрыватель ЯБ высказался в том смысле, что «причина образования ЯБ («круглой язвы» желудка) покрыты завесой (мраком) неизвестности». Десятки теорий, поочередно сменяя друг друга, пытались объяснить происхождение ЯБ с позиций местного патологического процесса в слизистой оболочке (СО) желудка (СОЖ) или двенадцатиперстной кишки – ДПК (сосудистая, травматическая, воспалительно-гастритическая, ацидопептическая и др.) или нарушений общих регуляторных механизмов (неврогенная, нервно-трофическая, вегетативной «стигматизации», конституционально-генетическая, кортиковисцеральная и др.). Со временем эти теории вступали в противоречие с новыми фактами и уходили в историю. Но некоторые из них содержали рациональное зерно и становились частью сложной «мозаики» учения о ЯБ. Однако и в середине XX века один из ближайших учеников В.П. Образцова М.М.Губергриц по-прежнему называл ЯБ «таинственной незнакомкой». Спустя ещё 20 лет О.С. Радбиль, продолжая тот же образный ряд, сказал: «Мы приподняли вуаль, но ещё не заглянули незнакомке в лицо»[399].

Обобщение многочисленных теорий легло в основу концепции о хирургическом методе лечения как ведущем. 40-70-е годы XX века характеризовались как резекционный период хирургического лечения ЯБ (операция направлена на устранение основного фактора язвообразо-

вания – гиперхлоргидрии). Однако высокая травматичность операции, большое число её модификаций без обоснования преимуществ того или иного метода обусловили большую частоту неудовлетворительных результатов лечения, нередко со стойкой инвалидизацией больных. В дальнейшем были разработаны и внедрены органосохраняющие операции с ваготомией, которые позволили снизить летальность и частоту возникновения послеоперационных осложнений, однако сами породили новые проблемы: постваготомические расстройства, деформация желудка, «пропущенная» малигнизированная язва [84, 209]. В основе терапевтических способов лечения также была заложена концепция борьбы с кислотно-пептическим фактором, плодом которой стало создание в 1979 г. широко применяемого в мире ингибитора протонной помпы (ИПП) – омепразола [34, 303].

В понимании этиологии язвенной болезни (ЯБ) в последние годы произошли существенные изменения. Сформировался новый взгляд на этиологию данного заболевания в связи с открытием в 1983 г. австралийскими учёными Б.Маршаллом и Дж. Уоренном инфекции, названной позднее *Helicobacter pylori* (HP) (Нобелевская премия 2005года). Выяснение роли HP в этиологии и патогенезе хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ), рака желудка (РЖ) и MALT-лимфомы стало настоящей революцией в гастроэнтерологии [49, 110, 151, 167, 233, 249, 270, 310, 323, 453].

В 1983 г. в журнале «Lancet» были опубликованы письма этих авторов [669], в которых они сообщали о найденных ими на поверхности желудка больных антральным гастритом спиралевидных бактериях, похожих на *Campylobacter*. Было высказано предположение о том, что эти бактерии могут вызывать гастрит. Данное сообщение послужило толчком для работ по изучению структуры и функции этих бактерий и, главное, об их роли в этиологии ХГ и ЯБ. В 1985 г. они были включены в международную таксономию бактерий под названием *Campylobacter pyloridis* (*pylori*) [66]. По ультраструктуре, профилю клеточных жирных кислот, ростовым характеристикам, ферментативным возможностям и последовательности РНК эти микроорганизмы заметно отличались от других *Campylobacter* и поэтому с 1989г. их стали называть *Helicobacter pylori*. Считается, что этот термин отражает два морфологических признака HP: *in vivo* они спиралевидные (*helical*), *in vitro* – палочковидные (*bacter*) [66, 347].

По мнению многих исследователей, описание HP и выяснение их роли в патогенезе эрозивно-язвенной патологии желудочно-кишечного

тракта - главное достижение научных изысканий в области гастроэнтерологии за последние десятилетия. Интерес к проблеме неуклонно возрастает, поскольку открываются всё новые её аспекты. В 1987 г. в Копенгагене была создана Европейская Группа по Изучению *H. pylori* (EHPSG), в которую вошло небольшое число исследователей, работающих в этой области. Сегодня ежегодные встречи EHPSG привлекают тысячи последователей из разных стран [370].

Однако не все врачи, работающие в сфере желудочно-кишечных заболеваний, признают за НР ведущую роль. Так, опрос гастроэнтерологов, проведенный недавно в Великобритании, показал, что около 30% из них не признают роли *Helicobacter pylori* в развитии ЯБ ДПК, больше половины – в развитии ЯБЖ [126, 294].

В то же время, по данным мультицентровых исследований в разных странах, до 60% общей популяции инфицировано НР начиная с детского возраста [401]; с персистенцией НР связано более 90-96,3% ЯБ ДПК и более 60% ЯБЖ [204, 245, 289, 307]. Данное открытие изменило подход терапевтического лечения, к основополагающей формуле которого «Без кислоты - нет язвы», добавилось «Без НР-инфекции – нет язвы», что стало причиной создания новых схем лечения, а также Маастрихтского консенсуса, как апофеоза данной гибридной идеи, возведённой в мировой принцип [34, 396]. Однако в последнее время всё больше появляется данных о низком качестве эрадикации при использовании схем, которые предлагает данный консенсус, обусловленный различными причинами [34, 245, 396]. Кроме того, появилось всё больше сообщений о развитии, так называемых, НР-независимых форм ЯБ ДПК, в происхождении которых НР-инфекция не имеет какого-либо значения, что опять заводит понятие об этиологии в тупик [259, 396, 399].

Что касается представлений о патогенезе ЯБ, то за последние 45 лет они не претерпели существенных изменений. В качестве основного механизма её развития рассматриваются нарушения равновесия между факторами «агрессии» и факторами «защиты» СОЖ и СО ДПК («весы» Шейя 1961 г.) [84, 298, 358]. Вместе с тем такое понимание патогенеза не объясняет ряд явлений, типичных при ЯБ, а именно: 1) локальность поражений; 2) отсутствие зависимости формирования ЭЯПГДЗ от уровня кислотности желудочного сока [21, 34, 55]. Ситуация усугубляется тем, что такое направление патофизиологии, как клиническая патофизиология, только развивается. Именно это направление патофизиологии призвано критически оценивать выдвигаемые научные теории и эффективность применяемых лекарственных средств при лечении

различной патологии ЖКТ, так как оценивается состояние самого достоверного объекта – больного человека. Общая патофизиология, которая основывается только на экспериментальных исследованиях, не может предоставить достоверные данные для человеческого организма, учитывая многочисленные отличия между анатомией и физиологией подопытных животных и человеческого организма. Кроме того, для моделирования патологического процесса, в частности язвенных поражений, используют препараты и вещества, которые в организме человека не могут образовываться естественным путём: жидкий азот, холодная уксусная кислота, ряд лекарственных средств [21, 34]. Наиболее близкая модель для человека - стрессорная – приводит к двум типам поражения – многочисленным надрывам слизистой и кровоизлияниям по типу геморрагий, что никак не может претендовать на роль язвенного дефекта гастродуоденальной зоны человека, который представляет собой глубокий и обширный дефект не только СО, но и часто в патологический процесс вовлекается и подслизистый слой, вплоть до мышечного слоя, и имеет в подавляющем проценте случаев единичный характер [21, 34]. Кроме того, в естественных условиях НР-инфекция не живёт на СОЖ подопытных животных и не передаётся последующим поколениям [34], что позволяет утверждать: на данный момент нет ни одной теории, которая бы могла до конца объяснить механизм ЭЯПГДЗ ЖКТ.

ГЛАВА 1

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.

1.1 История изучения этиологии и патогенеза язвенной болезни.

Взгляды на этиологию и патогенез язвенной болезни претерпевали постоянные изменения, которые отражались на способах лечения данной патологии. Было предложено множество теорий язвообразования, основными из которых считаются: сосудистая теория Вирхова (1852г.) в соответствии с которой ишемию стенки желудка считали фактором язвообразования; механическая теория К.Ашоффа (1912г.), в основе которой лежало положение о локальном повреждении слизистой оболочки желудка; пептическая теория Бернарда (1856г.) и Квинке (1878г.), в которой предпочтение отдавали влиянию пепсина и хлористоводородной кислоты и утверждался тезис: «без кислоты нет язвы»; воспалительная теория Коньеджи (1925г.) с обоснованием гастрита как предъязвенного состояния; нейрорефлекторная теория Росли (1912 г.), в которой причиной язвообразования считали патологические висцеро-висцеральные рефлексы; нейровегетативная теория Бергмана (1913г.), в соответствии с которой язву желудка считали следствием нарушения функции вегетативной нервной системы; нейротрофическая теория А.Д. Сперанского (1935г.); кортико-висцеральная теория К.М.Быкова, И.Т. Курцина (1948г.); теория стресса Г.Селье (1953г.), теория слизистого барьера Холландера (1954г.), согласно которой причиной образования язвы считали нарушение выработки слизи, её компонентов и секретирующих их клеток. В дополнение к ним в последние годы получили признание теория обратной диффузии водородных ионов (Давенпорт, 1964-1968гг.), в соответствии с которой высокий градиент ионов водорода на границе со слизистой оболочкой оказывает на неё повреждающее действие; теория дуоденогастрального рефлюкса (D.J.Plessis, 1965 г.), обосновывающая детергентное действие желчи; теория венозного стаза (П.И. Норкунас, 1980г.). Обобщение этих теорий легло в основу концепции о хирургическом методе лечения как ведущем, что обусловило резекционный период хирургического лечения ЯБ (операция направлена на устранение основного фактора язвообразования – гиперхлоргидрии). Однако высокая травматичность операции, большое число её модификаций обусловили большую частоту неудовлетворительных результатов лечения, нередко со стойкой инвалидизацией больных. В дальнейшем были разработаны и внедрены органосохраняющие операции с ваготомией. Малая травматичность, быстрота выполнения позволили

значительно снизить летальность и частоту возникновения послеоперационных осложнений, характерных для резекций желудка. В то же время выполнение таких операций приводит к формированию осложнений иного рода: постваготомные расстройства, деформация желудка, «пропущенная» малигнизированная язва [84, 209].

1.2. Современные взгляды на этиологию и патогенез язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

1.2.1 Язвенная болезнь.

В понимании этиологии язвенной болезни в последние годы произошли существенные изменения. Сформировался новый взгляд на этиологию данного заболевания в связи с открытием роли НР в развитии хронического гастрита (ХГ) типа В и последующей трансформации этого процесса в ЯБЖ и ЯБДПК [167, 204, 245, 289, 307]. Значительный вклад в изучение роли НР в этиологии и патогенезе ЯБ в России сделала школа П.Я.Григорьева [120, 121, 122, 123, 124], а в Украине активным сторонником данной концепции, наиболее плодотворно работающим в этом направлении, является В.Г.Передерий и его ученики [303, 304, 305, 306, 308].

Что касается представлений о патогенезе ЯБ, то за последние 45 лет, как было сказано выше, они не претерпели существенных изменений. В качестве основного механизма её развития рассматриваются нарушения равновесия между факторами «агрессии» (кислотно-пептический фактор, желчь и панкреатический сок (следствие дуоденогастрального рефлюкса), нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, геликобактерная контаминация слизистой оболочки желудка) и факторами «защиты» слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (анатомический барьер, который состоит из клеток поверхностного эпителия, базальных мембран и системы микроциркуляции слизистой оболочки, а также желудочное слизиобразование, активная секреция гидрокарбонатов, регенераторно-трофические процессы в слизистой оболочке, простагландины, местные иммунные механизмы) («весы» Шейя (1961 г.) [84, 298, 358](рис.1).



Рис.1. Соотношение факторов «агрессии» и «защиты» (весы Шей).

Что касается наследственной предрасположенности, то данное убеждение вызывает в последнее время большие сомнения, и, в частности, преобладание при ЯБ ДПК группы крови, соответствующей 0 (I) Rh (+), что подтверждается проведенными нами исследованиями на примере больных с деструктивными поражениями гастродуоденальной зоны, проживающих в Николаевской области (таблицы 1, 2, 3, 4, 5).

Таблица 1. Распределение групп крови и Rh-фактора у больных ЯБ ДПК

0 (I)				A (II)				B (III)				AB (IV)			
Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%
+	-			+	-			+	-			+	-		
60	13	73	34,8	67	10	77	36,7	37	6	43	20,4	17	-	17	8,1
Всего: Rh (+) – 181 больных (86,2%); Rh (-) – 29 больных (13,8%)															

Таблица 2. Распределение групп крови и Rh-фактора у больных ЯБЖ

0 (I)				A (II)				B (III)				AB (IV)			
Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%
+	-			+	-			+	-			+	-		
8	-	8	25,8	11	-	11	35,5	9	2	11	35,5	1	-	1	3,2
Всего: Rh (+) – 29 больных (93,6%); Rh (-) – 2 больных (6,4%)															

Таблица 3. Распределение групп крови и Rh-фактора у больных с эрозивным поражением луковицы 12-ти перстной кишки.

0 (I)			A (II)			B (III)			AB (IV)						
Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%	Rh		Все го	%
+	-			+	-			+	-			+	-		
82	10	92	34,8	90	15	105	39,8	39	10	49	18,6	18	-	18	6,8
Всего: Rh (+) – 229 больных (86,7%); Rh (-) – 35 больных (13,3%)															

Таблица 4. Распределение групп крови и Rh-фактора у пациентов обследованных групп (сводные данные, полученные при обследовании 505-ти больных)

0 (I) %	A (II) %	B (III) %	AB (IV) %
34,25	38,21	20,41	7,13
Всего: Rh (+) – 229 больных (86,7%); Rh (-) – 35 больных (13,3%)			

Таблица 5. Распределение групп крови и Rh-фактора у жителей южно-восточной геногеографической зоны Украины (данные, полученные при обследовании 22213 доноров).

0 (I) %	A (II) %	B (III) %	AB (IV) %
33,21	37,84	20,94	8,0
Всего: Rh (+) – 18779 больных (84,5%); Rh (-) – 3434 больных (15,5%)			

Фактически равное в процентном отношении распределение групп крови и Rh-фактора, преобладание A (II) группы крови и у обследованных больных, и у обследованного населения южно-восточной геногеографической зоны Украины, к которой относится и Николаевская область, свидетельствуют больше в пользу инфекционного начала заболевания, чем генетической предрасположенности, так как для хеликобактерной инфекции, как и для любой инфекции желудочно-кишечного тракта, при её распространении группа крови больного значения не имеет. Преобладание группы крови, соответствующей O(I) Rh (+), у больных ЯБ ДПК по данным зарубежных авторов, с нашей точки зрения, связано с преобладанием данной группы крови в той геногеографической зоне, где проводились исследования [34].

Прежде, чем говорить о воздействии факторов агрессии, следует дать характеристику факторов защиты. Способность слизистой оболочки предохранять клетки эпителия от гибели получила название «цитопротекция». Выделяются разные звенья цитопротекции, включающие: антикислотный и антипепсиновый барьер, формируемый желудочной

слизью и продукцией бикарбонатных ионов, секретируемых в слизь слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки; нормальную регенераторную активность покровно-ямочного эпителия, обеспечивающую качественное замещение погибших клеток; кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки; наличие в слизистой оболочке желудка веществ, обеспечивающих перечисленные протективные свойства (простагландины и др.) [121].

Ещё И.И. Павлов установил, что, помимо HCl и пепсина, слизистая оболочка желудка секретирует и бикарбонаты, однако их роль до последнего времени была неясна. Учёных, в основном, привлекал слизистый барьер и его защитная функция. Было установлено, что важную роль играют протеогликан и его полимерные формы, и что при ЯБ существенно меняется состав слизи (это касается, в частности, ряда компонентов – фукозы, фукогликопротеидов и др.). Однако сам по себе слизистый слой не способен защитить клетки эпителия от воздействия H⁺ и пепсина [121].

Нормальное функционирование клеток и протекание метаболических процессов в организме возможно лишь при постоянном кислотно-основном равновесии. Основную роль в сохранении слабощелочной реакции межклеточной жидкости играет гидрокарбонатный ион (HCO₃⁻), который участвует в формировании слизистого слоя, покрывающие все слизистые оболочки [257]. Не так давно путём экспериментов было доказано, что между просветом желудка и поверхностью клеток покровно-ямочного эпителия существует градиент pH, реализующийся в слое слизи и обусловленный секрецией бикарбонатов слизистой оболочкой желудка, которая обеспечивает на поверхности клеток pH 6,0 – 8,0 (Ross I.N. et al., 1981). Именно этот градиент препятствует повреждению клеток H⁺, поскольку слизистый гель замедляет в несколько раз скорость обратной диффузии H⁺ (Pfeiffer C.J., 1981), и за это время бикарбонат-ион успевает нейтрализовать все ионы водорода, не давая им повреждать клетку. Таким образом, имеет смысл говорить о «слизисто-бикарбонатном барьере». Впервые это понятие было введено в 1982г. (Ress W.D.W. et al., 1982). На протяжении последующих лет были выявлены существенные различия между секрецией бикарбонатов в желудке и двенадцатиперстной кишке, однако существуют и некоторые общие особенности [121].

Секреция бикарбонатов происходит одновременно с секрецией HCl. Образование соляной кислоты происходит в апикальной части обкладочных клеток из ионов водорода, образующихся в клетке, и ионов хлора, поступающих из крови. Одновременно в базальной части клетки образуется такое же количество HCO₃⁻. На одну молекулу кис-

лоты образуется такое же количество HCO_3^- . Последний выделяется в капиллярное русло околожелезистой сети и оттуда частично захватывается клетками эпителия, а затем секретируется в гидрокарбонатно-слизистый слой и просвет желудка. Оставшаяся часть HCO_3^- поступает в общий кровоток, вызывая ощелачивание крови. В просвет желудка и двенадцатиперстной кишки гидрокарбонат также транспортируется из притекающей крови [257]. Чем больше секретируется H^+ , тем больше секретируется бикарбонатов, последнее также зависит от функции блуждающего нерва (Garner A. et al., 1983), хотя, в отличие от кислото-выделения, регуляция этого процесса зависит от M_1 – холинорецептора. Поэтому интенсивно секретирующая слизистая оболочка более устойчива к различным повреждающим воздействиям, чем плохо секретирующая, именно вследствие более высокой секреции бикарбонатов, сопровождающей интенсивное секретообразование (Robert A., 1985) [121]. В желудке базальный уровень секреции бикарбонатов составляет 5 – 10 % от величины максимальной кислотной продукции (Flemstrom G., 1981). В то же время двенадцатиперстная кишка секретирует бикарбонатов в 2 – 6 раз больше, чем желудок [121, 256, 257]. В фундальном отделе желудка клетки секретируют бикарбонат-ион, образовавшийся в них самих в результате процессов метаболизма, поскольку их секреция блокируется полностью тканевыми ядами (Flemstrom G., 1977). Всё же бикарбонаты фундального отдела, по-видимому, в ощелачивающей функции желудка большой роли не играют [121]. Транспорт HCO_3^- из клеток носит активный характер. В антральном отделе 30 – 40% бикарбонатов поступает в просвет желудка из кровотока по межклеточным каналам или проходит через клетку, обмениваясь на ион Cl (Flemstrom G., 1982) [257], часть их синтезируется в клетке и зависит от функции карбоангидразы, что легко выявляется блокированием части секреции бикарбонатов ацетазоламидом (Flemstrom G., 1977). Секреция бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке напоминает таковую в антруме. Кроме того, бикарбонаты секретируются и поджелудочной железой, хотя вклад их в состав защитного барьера, как показывают исследования, невелик [34, 121].

Однако регуляция секреции бикарбонатов значительно отличается от таковой HCl , поскольку не стимулируется гастрином, гистамином или цАМФ. Обнаружено, что адреналин подавляет секрецию бикарбонатов в желудке и усиливает её в двенадцатиперстной кишке. Опиаты, которые обнаруживают как в эндокринных клетках слизистых оболочек ЖКТ, так и в нервной ткани, не изменяют секрецию бикарбонатов в желудке, но стимулируют её в двенадцатиперстной кишке путём активизации обмена хлоридов на бикарбонаты [34, 121].

Довольно широко изучается вопрос о влиянии простагландинов (ПГ) на секрецию бикарбонатов. Однако эти исследования осложняются тем, что слизистая оболочка синтезирует ПГ различных видов и классов, и, как оказалось, они выполняют далеко не одинаковые функции. Было показано, что ПГ усиливают транспорт бикарбонатов через клетку (Garner A. et al., 1981), а не вызывают повышение их продукции в клетке. Кроме того, например, ПГЕ₂ не повышает секрецию бикарбонатов, а лишь поддерживает её базальный уровень, предупреждая его снижение под воздействием, в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов (Ress W.D.W. et al., 1982). Простагландины являются также потенциальными стимуляторами секреции бикарбонатов двенадцатиперстной кишкой, влияя на процессы внутриклеточного обмена веществ (Smeeton L. et al., 1983). Было доказано, что протективное действие ряда ПГ связано с увеличением секреции бикарбонатов в желудке, что выражалось в повышении градиента рН в «слизисто-бикарбонатном барьере» (Flemstrom G., 1983). В то же время было установлено, что ряд ПГ, обладающих выраженными протективными свойствами, не оказывали никакого влияния на секрецию бикарбонатов (Miller T.A., 1983)[34, 121].

В свете инфекционной теории поражения гастродуоденальной зоны получили объяснение результаты исследования данного звена защитного механизма слизистой оболочки желудка. Ранее было неясно, почему уровень ПГЕ и ПГА в желудочном соке больных ХГ с пониженной кислотообразующей функцией желудка выше, чем у здоровых, и почему ремиссия при гиперацидном гастрите и ЯБ ДПК не сопровождалась выраженным снижением ПГЕ и ПГА. G. Oderta и соавт. показали, что уровень ПГЕ₂ в слизистой желудка выше при ассоциации поражения с НР; этот уровень существенно снижается при их исчезновении и обратно пропорционален толщине слоя слизистого геля [294]. При наличии НР у больных выявляются значительно более высокие концентрации простагландина I и простагландина II и более низкое соотношение ПГ I / ПГ II, чем при отсутствии этого возбудителя. А, как известно, ПГ обладают цитопротективными свойствами [347].

Таким образом, «слизисто-бикарбонатный барьер» представляет собой первую линию обороны против кислотно-пептического и других агрессивных факторов. Однако, когда барьер оказывается несостоятельным, происходит лизис клеток и тогда начинает играть важную роль репаративная регенерация слизистой оболочки. Единичная погибшая клетка замещается идентичными клетками, мигрирующими из интактного участка эпителия; если же дефект достигает собственной пластинки

слизистой оболочки, то он быстро замещается «наползанием» вновь образованных быстро делящихся клеток, которые закрывают дефект (Lacy E.R., 1984). Интересен и тот факт, что эта регенерация ускоряется выделением бикарбонатов из тканей и диффузией бикарбонатов через дефект в эпителии. Но регенерировавший эпителий не всегда идентичен погибшему, поскольку он, как правило, отличается меньшей степенью зрелости. Так, например, регенерировавший эпителий экспериментальных язв имеет дефицит таких важных ферментов, как чувствительная к бикарбонатам АТФаза и карбоангидраза (Stiel D. et al., 1983), которые в значительной степени отвечают за секрецию бикарбонатов клеткой. Известно также, что регенерировавший эпителий продуцирует слизь менее качественного состава с изменёнными физико-химическими свойствами. Кроме того, регенерация эпителия на фоне воспалительного процесса (гастрита, дуоденита) в значительной степени неполноценна. Представленная часть системы защиты слизистой оболочки выглядит достаточно слабой, и в таких условиях она должна повреждаться достаточно часто. В действительности так и происходит, верхние слои эпителия постоянно слущиваются, гибнут и замещаются новыми; чтобы понять сущность этого процесса, нужно осознать его как динамический. Однако не следует полагать, что возможности регенерации столь малы, что она может самопроизвольно устранять лишь поверхностные дефекты эпителия. Самопроизвольно рубцуются и достаточно глубокие язвы, и в этом убеждает и высокий процент рубцевания язв при использовании плацебо, и тот факт, что при вскрытии и при проведении эндоскопического обследования довольно часто обнаруживаются рубцы в желудке и рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки у людей, которые никогда не обращались по поводу язвенной болезни и не предъявляли жалоб [34, 121].

Ещё в 1853 г. Вирхов выдвинул сосудистую теорию ЯБ, согласно которой последняя является следствием ишемии. Более чем через 100 лет эта теория обрела новую жизнь. Достаточно хорошо известно, что кровоток непосредственно влияет на репаративные свойства слизистой оболочки, поскольку быстро делящийся эпителий требует большего количества кислорода и питательных веществ. Язвы, в краях которых снижена оксигенация вследствие уменьшения кровотока, заживают гораздо медленнее (Kamada T. et al., 1983). Кроме того, было установлено, что усиленный кровоток полностью снимает все повреждающие эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов, солей жёлчных кислот и HCl (Guth P.H., 1984), так как адекватный кровоток обеспечивает нормальное поступление в слизистую оболочку бикарбонатов, значительная часть которых не синтезируется в клетке, а проходит через

неё транзитом или через межклеточные каналы из кровотока. Это подтверждалось внутривенным введением бикарбонатов, которое, которое предупреждало любые повреждения слизистой оболочки (Kivilaakso E., 1981). Все эти механизмы, лежащие в основе адаптивной цитопротекции, нарушаются только при одном патологическом процессе – воспалении, а при ЯБ любой локализации или эрозивных процессах всегда наблюдается воспаление слизистой оболочки различной степени активности, вызываемое НР-инфекцией [34, 121].

Вопрос о том, имеют ли ЯБЖ и ЯБ ДПК единый патогенез, до сих пор однозначно не решён. В этом свете изучение состояния нейрогуморальной регуляции функционального состояния желудка, трофики его слизистой оболочки, и, особенно, роль гипофизарно - гипоталамо-надпочечниковой системы в норме и при двух формах ЯБ представляют особый интерес. Ряд гипофизарных гормонов и гипоталамических пептидов обнаружен в эндокринных клетках желудка и тонкой кишки, доказана потенциальная способность каждой клетки многоклеточного организма образовывать регуляторные пептиды и нейроамины. При большинстве заболеваний органов пищеварения происходят изменения количества эндокринных клеток ЖКТ и, что особенно важно, меняются их количественные соотношения [34, 232].

Понятие «физиологически активные пептиды» наполняется ныне всё более богатым содержанием. В каталоге 1993 г. швейцарской фирмы «Novobiochem» приведено 318 наименований групп биологически активных пептидов, активаторов, ингибиторов, отдельных субстанций. Этот список разительно отличается от аналогичных данных 5 – 7 –летней давности. Это один из многих примеров, свидетельствующих о сохраняющемся интересе к регуляторным пептидам, растущем уровне информации, который с каждым годом приобретает новые аспекты и распространяется от генной инженерии до лабораторного и клинического изучения высших форм поведения с одной стороны, и рассмотрения наиболее значимых форм патологии – с другой [34, 113].

Работы И.П. Павлова по физиологии пищеварения дали мощный импульс к развитию исследований в области нервной и рефлекторной регуляции пищеварительных желез и желудочно-кишечного тракта в целом. Открытие секретина У.Бейлиссом и Э.Старлингом определило другое магистральное направление – исследование гуморальных механизмов регуляции пищеварительных функций, в рамках которого сформировалось представление о регуляторных пептидах ЖКТ – гастроинтестинальных гормонах. Изучение нейрогенных и гуморальных

механизмов регуляции эффектов пищеварительной системы получило своё логическое завершение в концепции нейрогуморальной регуляции, утверждающей взаимосвязь и единство нейрогенных и гуморальных факторов. Решающим для признания этой фундаментальной идеи явилось доказательство наличия аналогичных по структуре веществ пептидной природы как в эндокринных клетках ЖКТ, так и в нейронах энтеральной нервной системы [136, 286].

В ЖКТ к настоящему времени обнаружено более 20 нейропептидов и пептидных гормонов, продуцируемых соответственно нейронами и эндокринными клетками. По современным данным, в энтеральной (энтерометасимпатической) нервной системе насчитывается до 108 нейронов, имеющих различную нейрохимическую организацию. Наряду с ацетилхолином, серотонином, гистамином, ГАМК в них обнаружены такие пептиды, как холецистокинин, вещество Р, энкефалины, гастриносвобождающий пептид, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейротензин, нейропептид Y, пептид Н I и др. Диффузная эндокринная система ЖКТ насчитывает до 16 типов эндокринных клеток, продуцирующих такие гормональные вещества, как гастрин, секретин, холецистокинин, панкреатический полипептид, желудочный ингибирующий полипептид, инсулин, глюкагон, соматостатин, нейротензин, мотиллин и ряд других веществ, некоторые из которых пока не идентифицированы [272, 286]. Гормоны ЖКТ являются линейными полипептидами и различаются длиной цепи, расположением аминокислот, пространственной конфигурацией [94].

Если суммировать имеющиеся в литературе сведения, то в регуляции секреции HCl вовлечены следующие факторы (рис. 2):

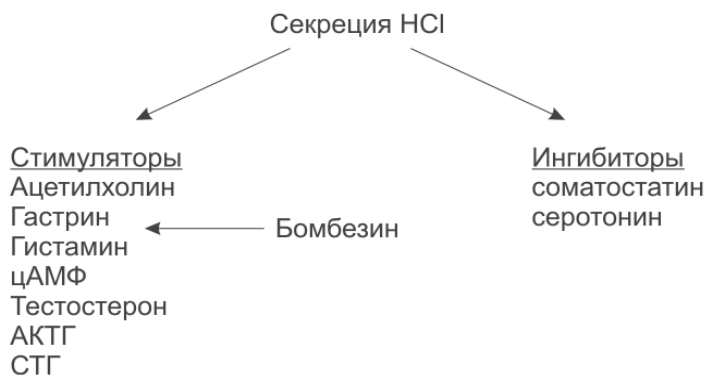


Рис.2 Схема регуляции секреции HCl.

Существует эмбриологическая общность морфологических, цитохимических, биохимических свойств клеток, вырабатывающих низкомолекулярные полипептидные гормоны. Кроме пищеварительной системы, они располагаются и в других системах. Эмбриологическая общность этих клеток заключается в происхождении их от нервного гребешка, эпидермальных и других меланобластов или аминзапасающих клеток мозгового вещества надпочечниковых желез, хотя расположенные в кишечнике клетки относятся к производным кишечного эпителия [34, 94].

Система регуляции пищеварительных функций характеризуется многофакторностью, многовариантным, вероятностным характером ответов на те или иные физиологические стимулы, динамическим включением в реализацию управляющих воздействий различных комплексов регуляторных факторов соответственно текущей физиологической ситуации. Выяснение механизмов включения биологически активных веществ в физиологические реакции пищеварительной системы невозможно без установления характера влияния каждого конкретного вещества на эффекторные клетки. Вместе с тем этого, очевидно, недостаточно для оценки реальной роли того или иного нейромедиатора (нейромодулятора) или гормона в регуляторной системе ЖКТ. Необходимо выяснение взаимодействия, интеграции нейромедиаторных и гормональных факторов в процессе реализации управляющих воздействий на эффекторы пищеварительной системы [34, 286].

Анализ имеющихся в настоящее время данных, касающихся структуры и функции энтеральной нервной и диффузной эндокринной систем, позволяет выделить в нейроэндокринной системе ЖКТ несколько основных типов функциональных связей. Нейромедиаторы, выделяющиеся из синаптических окончаний нейронов энтеральной нервной системы, оказывают своё воздействие на другие нейроны (межнейронные связи) или эффекторные клетки (нейроэффекторные связи). Кроме того, сигналы, формирующиеся в энтеральной нервной системе, могут оказывать регуляторное воздействие и на эндокринные клетки. Примером такой функциональной связи может служить влияние холинергических нейронов на высвобождение гормона мотиллина и пептидергических нейронов, содержащих гастриносвобождающий пептид, на эндокринные клетки, продуцирующие гастрин и соматостатин [34, 286].

Освобождающиеся из тех или иных клеток гормоны могут эндокринным или паракринным путём влиять не только на эффекторные клетки, но и на активность других эндокринных клеток. Так, секретин и глюкагон усиливают освобождение соматостатина из D-клеток антрального от-

дела желудка (эндокринное действие), а соматостатин в свою очередь тормозит секрецию гастрина, действуя на G-клетки паракринным путём. Кроме того, гастроинтестинальные гормоны могут оказывать влияние и на активность нейронов энтеральной нервной системы, как это имеет место в случае активации холецистокинином ингибиторных нейронов миентерального сплетения, опосредующих расслабление сфинктера Одди при действии этого гормона. Представленные функциональные связи отражают некоторые принципиально возможные механизмы интеграции нервных и эндокринных элементов ЖКТ. Функциональные системы, формирующиеся в процессе реализации управляющих воздействий на эффекторы, могут, по-видимому, включать в себя несколько звеньев, как нервных, так и эндокринных, которые и образуют соответствующие регуляторные контуры [34, 286].

Характерной чертой указанных механизмов интеграции нервных и эндокринных элементов является их последовательное включение и воздействие на эффекторную клетку определённого (нейромедиатор или гормон) информационного сигнала. Вместе с тем в пищеварительной системе имеет место и другой механизм интеграции нейромедиаторных и гормональных факторов, которым является объединение двух или более информационных сигналов на одной и той же эффекторной клетке. Этот механизм интеграции реализуется, в частности, в регуляции секреции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудочных желез, в котором участвуют нейромедиатор ацетилхолин, гормон гастрин и тканевой гормон гистамин. Установлено, что между ацетилхолином, гастрином и гистамином существуют отношения, характеризующиеся взаимным потенцированием эффектов стимуляции секреции кислоты. На париетальных клетках желудка обнаружены специфические рецепторы ко всем трём стимуляторам хлористоводородной кислоты. Согласно гипотезе «пермиссивного взаимодействия рецепторов», в процессе регуляции функции париетальной клетки происходит взаимовлияние указанных рецепторов, причём связывание агониста с одним типом рецепторов вызывает изменение чувствительности рецепторов других типов к действию соответствующих агонистов [34, 286].

Понять механизм интеграции нескольких нейромедиаторов и гормонов на одной эффекторной клетке, очевидно, невозможно без знания тех процессов, которые развёртываются на мембране и в клетке при действии на рецепторы нейромедиаторов и гормонов. По современным представлениям, активируемые ими рецепторные молекулы оказывают регулирующее влияние на ионные каналы, причём это воздействие может быть прямым, как в случае H-холинорецепторов, или

опосредованным (при активации М-холинорецепторов, гистаминовых рецепторов, альфа- и бета-адренорецепторов). В последнем случае активированные рецептирующие молекулы включают в действие внутримембранные гуанин-нуклеотидсвязывающие белки, которые в свою очередь активируют или ингибируют ферменты, определяющие синтез того или иного вторичного мессенджера (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , инозитолтрифосфат, диацилглицерол и др.). Последние, действуя внутри клетки, активируют соответствующие протеинкиназы, которые и оказывают воздействие на эффекторные белки – ионные каналы. Можно предположить, что одним из факторов, определяющих эффект интеграции химических сигналов на клеточной мембране или во внутриклеточном пространстве, является соотношение ионных каналов, открывающихся или закрывающихся в результате кооперативного воздействия нейромедиаторов и (или) гормонов.

Некоторое представление о механизмах внутриклеточной интеграции может дать рассмотрение кооперативного действия холецистокинина и секретина на секрецию поджелудочной железы. Известно, что холецистокинин, взаимодействуя с мембранными рецепторами, вызывает повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . В реакционном пространстве, заключённом между стадией активации мембранных рецепторов и стадией повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , решающую роль играют фосфоинозитиды. В отличие от холецистокинина, секретин активирует аденилатциклазу, в результате чего повышается уровень цАМФ, которая в свою очередь активирует протеинкиназу А. При совместном действии на ацинарную клетку холецистокинина и секретина происходит потенцирование секреторного эффекта. При этом в соответствии с имеющимися данными холецистокинин, обладающий кальциевым механизмом действия, не изменяет те звенья метаболической цепочки, которые запускаются секретинном, в основе действия которых лежит аденилатциклазный механизм. В связи с этим высказывается предположение, что механизм потенцирования секреторного ответа ацинарных клеток при совместном действии указанных веществ заключается во взаимодействии молекулярных процессов, происходящих на более поздних стадиях активации клетки [34, 286].

Предположение о том, что эффект потенцирования имеет место при кооперативном действии на клетку, с одной стороны, вещества, действующего через фосфоинозитиды и Ca^{2+} , а с другой, вещества, активирующего аденилатциклазу, по-видимому, применимо и к анализу потенцирования секреторных эффектов париетальных клеток ацетилхолином и гастрином, с одной стороны, и гистамина, с другой. Здесь,

как и в случае с парой холецистокинин – секретин, взаимодействуют вещества с кальциевым (ацетилхолин, гастрин) и аденилатциклазным (гистамин) механизмом действия [34, 286].

На основе отмеченной способности веществ с кальциевым и аденилатциклазным механизмами действия усиливать эффекты друг друга можно объяснить полученные данные о кооперативном влиянии гистамина и ацетилхолина на сократительную активность кишечника. При изучении данного вопроса было показано, что сократительные реакции, вызываемые введением ацетилхолина в сосудистое русло изолированной тонкой кишки, усиливались на фоне инфузии в сосудистое русло подпороговой дозы гистамина. Экзогенный ацетилхолин, как известно, действует преимущественно на М-холинорецепторы гладких мышц. Потенцирующий эффект гистамина опосредован H_2 -рецепторами. Таким образом, имеет место одновременное действие на мембрану гладкомышечной клетки двух стимулов, один из которых (ацетилхолин, действующий на М-холинорецепторы) запускает кальциевый механизм, а другой (гистамин, действующий на H_2 -рецепторы) – механизм активирования цепочки аденилатциклаза – цАМФ [34, 286].

В интеграции нейромедиаторов и гормонов ЖКТ весьма важную роль играют холинергические нейроны миентерального сплетения, которые образуют общий конечный путь для возбуждающих влияний на гладкие мышцы, участвуют в качестве интернейронов в формировании тормозного нейронального контура и опосредуют действие ряда нейропептидов и гастроинтестинальных гормонов. Одним из важных аспектов интеграционных процессов в регуляторных системах ЖКТ является соотношение холинергических и адренергических влияний на его гладкую мускулатуру. Нейромедиатор адренергических нервных волокон норадреналин и катехоламины надпочечников, циркулирующие в крови, осуществляют свои эффекты через адренорецепторы нескольких типов. Их тормозное влияние на сократительную активность тонкой кишки опосредовано как альфа-адренорецепторами, так и бета-адренорецепторами, локализующимися на мембране гладкомышечных клеток. Имеются также работы, указывающие на существование в ряде зон ЖКТ постсинаптических альфа-адренорецепторов, опосредующих стимулирующие эффекты катехоламинов. На холинергических нейронах энтеральной нервной системы имеются альфа₂-адренорецепторы, стимуляция которых катехоламинами приводит к уменьшению освобождения ацетилхолина из нервных окончаний. Таким образом, по современным представлениям, в адренергической регуляции моторики ЖКТ принимают участие 3 типа тормозных адренорецепторов (постсинап-

тические альфа- и бета-адренорецепторы и пресинаптические альфа₂-адренорецепторы). Единственный достоверно установленный тип возбуждающих адренорецепторов (альфа-адренорецепторы клеточной мембраны) характерен для гладкой мускулатуры сфинктеров и некоторых несфинктерных отделов ЖКТ. В связи с этим представляется естественным, что о симпатико-адреналовой системе сложилось мнение как об универсальном «тормозе» для моторики большинства отделов ЖКТ. Вместе с тем в последние годы в литературе появились данные о существовании в ЖКТ возбуждающих бета-адренорецепторов, опосредующих активирующее влияние катехоламинов на гладкие мышцы. Высказано предположение об их локализации на холинергических нейронах миентерального сплетения [34, 286].

В течение ряда лет проводилось изучение гормонального статуса больных ЯБЖ и ЯБ ДПК с определением содержания следующих гормонов: соматотропного гормона (СТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), соматостатина, гастринвысвобождающего пептида (бомбезина), гастрин, кортизола, альдостерона, тестостерона, эстрадиола, прогестерона. Роль этих гормонов в патогенезе ЯБ ряд авторов связывают с их физиологическими свойствами. Основными гормональными регуляторами желудочной секреции соляной кислоты и пепсиногена 1, предшественника пепсина, являются гастрин 1 – 17, продуцируемый G-клетками, и его антагонист соматостатин 1 – 14, содержащийся в D-клетках [34]. Соматостатин оказывает тормозящее действие на секрецию практически всех пептидных гормонов пищеварительной системы с соответствующей блокадой их специфических эффектов. Бомбезин стимулирует выброс гастрин. Роль гастрин в патологии желудка изучали многие исследователи. По мнению большинства из них, содержание базального гастрин в крови больных ЯБ ДПК не коррелирует с повышенной базальной желудочной секрецией. Почти все исследователи отмечают, что в ответ на стимуляцию белковой пищей уровень сывороточного гастрин у больных ЯБ ДПК выше, чем у здоровых людей. Исследованию роли АКТГ и глюко- и минералокортикоидов в процессе язвообразования посвящено немалое количество работ, но результаты их противоречивы [34, 232].

Главным физиологическим действием СТГ является стимуляция синтеза белка в организме. Возможно, именно СТГ ответствен за структурную целостность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Половые стероидные гормоны оказывают выраженное влияние на обменные процессы в организме. Наличие эстрогенов, обусловленное половой принадлежностью животных или их экзогенным введени-

ем, положительно влияет на устойчивость животных к экстремальным воздействиям, включая гипоксические состояния различного генеза. Введение тестостерона в эксперименте ухудшало трофику слизистой оболочки желудка, усиливало выделение соляной кислоты. Важная роль половых гормонов в регуляции деятельности органов пищеварения подтверждена выявлением их рецепторов в желудке, поджелудочной железе, тонкой кишке [34, 232].

В последние годы в литературе всё чаще стало высказываться мнение о том, что ЯБ ДПК не является однородным заболеванием, существует как минимум две клинико-патогенетических формы заболевания. Одна характерна для лиц молодого возраста, наследственно и конституционно обусловлена. Другая наблюдается у лиц, заболевших в зрелом возрасте, вызывается, как правило, воздействием средовых факторов в сочетании со слабостью защитных механизмов [34, 246]. Это подтверждается и при изучении гормонального статуса этих больных. Основной отличительной особенностью первой является базальная и стимулированная гипергастринемия, которая у большинства (80%) больных этой группы сочетается с парадоксальной реакцией на стимуляцию соматостатинсодержащих D-клеток. У этих больных происходит снижение содержания соматостатина в крови и в желудочном соке после нагрузки. У пациентов этой же группы выявлено повышение содержания в крови АКТГ, СТГ, тестостерона, сохраняющегося и в стадии ремиссии. Учитывая тот факт, что у 5% здоровых лиц также была обнаружена парадоксальная реакция D-клеток на нагрузку, нельзя исключить роли генетических факторов в формировании этой реакции. По мнению некоторых авторов, роль циркулирующего в крови соматостатина может сводиться к ограничению скорости, с которой всосавшиеся продукты переваривания поступают в системный кровоток, а также к предотвращению избыточной секреции гормона роста, гастрин, ТТГ, глюкагона, инсулина. Постепенная активация и торможение D-клеток могут как бы сглаживать слишком бурные ответы эндокринного аппарата и секреторных желез ЖКТ при их стимуляции соответствующими нутриентами. Поэтому, возможно, что именно реакция D-клеток на стимуляцию имеет гораздо большее значение, чем базальная концентрация соматостатина. В отношении этой группы больных ЯБ ДПК, по мнению ряда авторов, можно применить термин «наследственная предрасположенность», который введен в генетику человека в связи с существованием заболеваний, наследование которых не описывается законом Менделя. Их развитие зависит от целого ряда обстоятельств: генетических особенностей, вредных факторов окружающей среды, реактив-

ности организма, его адаптационных возможностей и др. Наследственная предрасположенность, или восприимчивость, определяет развитие данного заболевания при встрече с разрешающим фактором окружающей среды [34, 232].

Характерной особенностью гормонального статуса больных ЯБ ДПК второй группы является снижение концентрации гастрина в базальных условиях и увеличение его после стимуляции. У большинства (75%) больных этой группы реакция D-клеток на нагрузку была нормальной и уровень соматостатина не отличался от контрольного. Обращает на себя внимание снижение концентрации эстрадиола и прогестерона, что является неблагоприятным фактором [34, 232].

Характерной особенностью гормонального статуса больных ЯБЖ является снижение независимо от стадии заболевания концентраций большинства гормонов – СТГ, бомбезина, кортизола, эстрадиола, тестостерона, прогестерона. Эти изменения свидетельствуют о нарушении регулирующей функции гипофиза и, возможно, играют важную роль в развитии ЯБ. Отмечается повышение концентрации гастрина в крови в базальных условиях, что, видимо, является результатом развития атрофического гастрита, как правило, имеющегося у этих больных, а снижение концентрации бомбезина можно расценивать как реакцию на увеличение концентрации базального соматостатина, на базальную гипергастринемию, однако и базальный, и стимулированный уровень соматостатина был снижен, что свидетельствует об истощении функциональной способности D-клеток. Данные результаты исследований склонили ряд авторов к мысли, что ЯБЖ и ЯБ ДПК являются различными заболеваниями, требующими дифференцированного подхода к их лечению и профилактике [34, 232].

Что касается патогенеза пептических язв анастомозов после резекции желудка, то здесь ещё больше «тёмных пятен». Частота возникновения пептической язвы после хирургических вмешательств по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки составляет от 0,5 до 15%. В 75 – 80% наблюдений заболевание имеет осложнённое течение [288, 647]. Консервативное противоязвенное лечение даёт кратковременный эффект и не является альтернативой хирургическому лечению. Оперативные вмешательства по поводу пептической язвы отличаются сложностью, травматичностью, высоким риском послеоперационных осложнений и летальностью. Взгляды на хирургическую тактику и выбор способа оперативного вмешательства при пептической язве различны, иногда противоречивы. Недостаточно отражены в лите-

ратуре и отдалённые результаты хирургического лечения этого заболевания [288, 535]. Роль НР-инфекции в формировании пептических язв анастомозов также недостаточно отражена в литературе, но по нашим данным НР всегда присутствует на слизистой культи желудка при данной патологии с наибольшей её концентрацией в верхней трети тела желудка по малой кривизне [34, 47].

При исследовании состояния слизистой культи желудка было отмечено, что типичной формой поражения слизистой является «атрофичная». Выявляются резко выраженные явления плазматизации за счёт плазматиков с очень развитой зернистой сеткой, что говорит об их активном состоянии и иммунном воспалении в слизистой оболочке культи желудка, а также постоянно встречаются лаброциты и эндокринные энтерохромафинно-серотониновые и G-клетки, которые синтезируют и секретируют соответственно серотонин и гастрин. Значительно изменено гемомикроциркуляторное русло слизистой оболочки культи желудка и анастомоза, что проявляется в появлении микротромбозов в венозных отделах капилляров [3, 34].

У пациентов с пострезекционной язвенной болезнью и сопутствующим демпинг-синдромом выявлено повышение концентрации серотонина в крови и его основного метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче, что свидетельствует о повышенном обмене серотонина и активации функционального состояния энтерохромафинно-серотониновой системы (ЭХСС). По мнению ряда авторов, это указывает на возможное участие ЭХСС в механизме постгастрорезекционного ulcerogenezа и возникновении большинства симптомов демпинг-синдрома. Уменьшение количества энтерохромафинно-серотониновых клеток в слизистой культи желудка обусловлено повышенной дегрануляцией эндокринных клеток во время демпинг-синдрома с поступлением серотонина в кровь и уменьшением их абсолютного количества вследствие резекции желудка [3, 34].

ЭХСС и его продукту – серотонину (С) – в последнее время уделяется пристальное внимание со стороны исследователей, как возможному фактору, способствующему эрозивно-язвенному поражению любой локализации. По мнению ряда авторов, серотонин как регулятор местного гомеостаза и гомеокинеза на уровне гемомикроциркуляции, где происходит транскапиллярный обмен, в зависимости от уровня его концентрации и функционального состояния ЭХСС проявляет многофазовое действие в механизме стадийного возникновения эрозивно-язвенной трансформации. Так, саногенное действие серото-

нина (торможение гиперпродукции соляной кислоты и стимулирование синтеза защитной слизи и щелочных элементов желудочного сока) при нормальной или незначительном повышении его концентрации сменяется на патогенно-язвенное действие (вазоконстрикторный и прокоагулянтный эффект С создает ишемичный фон в слизистой оболочке для эрозивно-язвенной трансформации под воздействием кислотно-пептического фактора) при его повышенной интрагастроуденальной концентрации. При ЯБ с резко сниженной концентрацией С в крови и слизистой оболочке наступает выпадение его саногенной функции в местном гомеостазе и гомеокинезе, что приводит к часто рецидивирующему и осложнённому течению ЯБ [3, 34].

Вместе с локальным участием ЭХСС в механизмах патогенеза стадийной эрозивно-язвенной трансформации в слизистой оболочке гастро-дуоденальной системы (СО ГДС) при участии периферических вагусных серотониновых 5-HT_3 – рецепторов и метасимпатических серотонинергичных структур мейснеровского и ауэрбаховского нервных сплетений важное значение имеет центральный вагусно-серотониновый регуляторный механизм секреторно-моторной функции желудка на уровне подкорковых структур ЦНС – «ядрах каудального мозгового шва (*Raphe pallidus* и *Raphe obscurus*)», богатых на серотонинсинтезирующие нейроны. Последние регулируют активность как симпатических преганглионарных нейронов, так и парасимпатической части вегетативной нервной системы путём прямого влияния нейромедиатора серотонина на «дорзальный вагальный комплекс (*nucleus tractus solitarius*) и дорзальное моторное ядро (*n. vagus*)» [34, 676]. Активация последних при помощи серотониновых 5-HT_3 –рецепторов под воздействием разнообразных раздражителей приводит к стимуляции секреторной и моторной функции желудка с последующим усилением кислотной продукции и язвенногенеза. По данным ряда авторов (H. Yang et al., 1994) [34, 677], эрозивно-язвенные изменения в СО ГДС, обусловленные эндокринными и вегетативными сдвигами, инициируются в ЦНС вследствие изменения активности нейропептидов и нейромедиаторов, в частности серотонина, активация эффектов (или увеличение концентрации) которого усиливается разнообразными стрессами в «каудальных мозговых шовных ядрах». В свою очередь, активированные серотонинсинтезирующие шовные нейроны направляют импульсацию в разнообразные отделы мозга, в том числе и в гипоталамус, где серотониновые терминалы модулируют активность нейронов, которые синтезируют кортикотропин-релизинг фактор и тиротропин-релизинг гормон. Последние приводят к активации гипоталамо - гипофизо – надпочечниковой (ГГНС) и гипота-

ламо – гипофизо – тиреоидной (ГГТС) систем и за их участием вплоть до гиперпродукции ulcerогенных факторов (хлористоводородной кислоты, пепсина) и усиления моторики ГДС с последующей эрозивно-язвенной трансформацией. Таким образом, по мнению ряда исследователей, активация серотонинергичных структур в мозге во время разнообразных «стрессовых реакций» способствует повышению активности ГГНС, ГГТС, симпатической, парасимпатической та метасимпатической вегетативной нервной системы, которые влияют на стадийное формирование ЯБ [34, 677].

В то же время авторы данной концепции не отрицают роль НР – инфекции в язвообразовании, считая, что одна концепция дополняет другую. По их мнению, очевидно, увеличенное количество микробных тел НР на единицу поверхности СОЖ способствует «сбросу» в СО большого количества токсинов и уреазы, при помощи которой образуется больше аммония с последующим усилением щелочной среды. Серотониновый саногенный механизм блокирования действия гастрина, гистамина и продукции хлористоводородной кислоты в этой ситуации не включается, так как он «обманут» щелочным действием аммиака, который образуется в большом количестве на СО при помощи НР с одной стороны, а с другой – обусловлен угнетением функционального состояния и резервного потенциала ЭХСС и снижением продукции С. Обоснованием этой концепции являются известные факты, что антогонизм между гастрином и серотонином в регуляции кислотообразовательной функции желудка имеет разный механизм: при повышении рН в желудке увеличивается секреция гастрин и стимулированная им кислотная продукция; при закислении антрального отдела секреция гастрин уменьшается. Для серотонина существует другая негативная обратная связь: при снижении рН в желудке и закислении антрального отдела и двенадцатиперстной кишки усиливается секреция С, при повышении рН и «защелачивании» антрального отдела секреция С и его саногенный кислотоингибиторный эффект резко снижается. Таким образом, возникает порочный круг гиперсекреции хлористоводородной кислоты, которая является одной из основных функциональных звеньев в патогенезе стадийного развития эрозивно-язвенных процессов в СОГДС [3, 34].

Вместе с этим имеет место патогенетическая взаимосвязь ЭХСС с хеликобактерной инфекцией в процессах иммунного воспаления и ulcerогенеза в СО ГДС, несмотря на противоположные механизмы их воздействия на состояние локальной и системной иммунологической реактивности: НР инициирует и поддерживают иммунное воспаление

в СО ГДС с последующим переходом в гиперреактивный системный иммунный ответ. Серотонин, наоборот, угнетает гиперреактивную локальную в СО ГДС системную клеточную и гуморальную иммунную реакцию с участием серотонинергичных структур гипоталамуса, точнее «гипоталамо-гипофизо-надпочечниковой системы», которая непосредственно влияет на функциональное состояние как ЭХСС, так и иммунной системы организма. Функциональная недостаточность ЭХСС со снижением концентрации С в крови и СО ГДС параллельно тяжести течения ЯБ и персистенции НР приводит к хронизации иммунного воспаления и эрозивно-язвенного процесса в СО ГДС в результате выпадения саногенного серотонина. Это, по мнению ряда авторов, и есть та «общая патогенетическая взаимосвязь», что приводит к стадийному формированию ЯБ [3, 34].

Уже не одно десятилетие внимание исследователей привлекает гормон мозговой железы эпифиза – мелатонин. Мелатонин (МТ), как и некоторые соединения пептидной природы, синтезируются в особых секреторных клетках железы пинеалоцитах. Синтез гормона подчинён четкому циркадианному периодизму с максимумом в тёмную фазу суток. Гуморальным путём поступая в головной мозг и периферические исполнительные органы (прежде всего железы внутренней секреции), МТ меняет их функцию посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, в целом выполняя адаптогенную роль. Указанные моменты определённым образом сказываются на взаимоотношениях эпифиза и иммунной системы [34, 73].

Иммунотропные свойства МТ не ограничиваются влиянием лишь на сами лимфоидные органы, но обусловлены и прямым воздействием на клетки крови. В культуре различных видов Т-лимфоцитов человека показана способность гормона стимулировать продукцию интерлейкина-2, интерлейкина-12 и гамма-интерферона Т-хелперами I типа без вмешательства в функцию клеток II типа, образующих интерлейкин-4 [34, 73].

Кроме прямого воздействия на иммунитет МТ осуществляет это воздействие и опосредовано через мобилизацию системы опиоидных пептидов. Низкие концентрации МТ стимулировали *in vitro* высвобождение из CD4+ Т-лимфоцитов опиоидов, именуемых порой «лимфоморфинами». Посредством опиоидных рецепторов они активируют клеточные элементы тимуса, усиливают синтез антител и воспроизводят *in vivo* иммунотропные и антистрессорные свойства МТ, обнаруживая тождественный ему циркадный ритм выработки. В то же время иммунотропные эффекты гормона отчасти ослабляются антагонистом опиоид-

ных рецепторов налтрексоном. Из числа обследованных опиоидов ближе всего к МТ по характеру иммунного ответа оказались бета-эндорфин и динорфин [34, 73].

Иммуностимулирующее действие МТ может представлять вторичный феномен из-за конкурентных отношений с гормонами коры надпочечников. При нормальном состоянии организма они обычно никак не проявляются, но в условиях повышенной активности коры надпочечников, в том числе стрессорного происхождения, приобретают ярко выраженный тормозной характер. Глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивной активностью, которая заключается в ингибировании тканевого и клеточного иммунитета. Они, в частности, подавляют пролиферацию лимфоидных клеток, ограничивают функцию Т- и В-лимфоцитов, их взаимодействие, понижают выработку цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2 и др.) и антител, нарушают деятельность рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток и т.д. Посредством МТ может тормозиться выработка как кортикостероидов железой, так и образование в гипоталамусе кортикотропин-релизинг фактора. МТ способен понижать плотность глюкокортикоидных рецепторов в различных тканях и в том числе в тимусе. Отсюда в конечном счёте вызываемая им стимуляция иммунитета отчасти определяется своеобразным растормаживанием иммунных механизмов вследствие ослабления адренкортикального сдерживания [34, 73].

К оптимизации иммуномодулирующей роли МТ, несомненно, располагает его хронотропная активность. Циркадианный ритм продукции интерлейкинов – 2, 6 и 12 лимфоцитами человека чётко синхронизировался с циклом свет - темнота и динамикой образования МТ.

Кроме того, велика роль эпифиза и в процессе противоопухолевой защиты. МТ способен усиливать противораковый иммунитет: почти у 40% больных раком различной локализации длительное (несколько месяцев) лечение гормоном приводило к стабилизации процесса и приостанавливало дальнейший рост опухоли. Улучшение общего состояния коррелировало со снижением в крови уровня интерлейкина-6, обладающего противовоспалительными свойствами, и ростом содержания интерлейкина-1 и интерлейкина-2, а также фактора некроза опухолей –альфа [34, 73].

Несмотря на то, что иммуногистохимически присутствие МТ в органах ЖКТ было обнаружено уже в 1975г.[620], а высокая плотность рецепторов к МТ и ферменты, необходимые для его синтеза из триптофана, выявлены в тканях ЖКТ соответственно в 1976г. [617] и в 1991г.

[556], только в последнее десятилетие появились немногочисленные экспериментальные исследования на животных и добровольцах, касающиеся роли МТ в регуляции функции ЖКТ [198, 460, 462, 469, 674].

На современном этапе не вызывает сомнений, что МТ регулирует моторику ЖКТ, причём целая серия работ последних лет убедительно свидетельствует о существовании сбалансированной системы регуляции желудочно-кишечной моторики, так называемой «серотонин-мелатониновой системы», регулируемой составляющими её компонентами по принципу обратной связи [198, 459, 460, 469]. Безусловный интерес вызывают исследования, касающиеся взаимодействия гастрина и МТ. Основываясь на близости химической структуры МТ и антагониста гастринных рецепторов – бензот-рипта, а также учитывая разнонаправленные влияния МТ и гастрин на моторику ЖКТ, клеточную пролиферацию и содержание цАМФ в клетках слизистой, авторы считают, что МТ может опосредовать свои эффекты на ЖКТ, как активируя свои собственные рецепторы, так и блокируя рецепторы гастрин [34, 198, 460].

В экспериментальных исследованиях на животных была показана эффективность МТ в плане предотвращения язвенных дефектов желудка при различных моделях язв (этаноловая и ишемически-реперфузионная модели) [34, 541], а также на модели язв желудка с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов [34, 461]. Авторами работ показано, что антиульцерозные эффекты МТ связаны с его антиоксидантным действием, стимуляцией синтеза простагландина E_2 слизистой желудка и улучшением микроциркуляции. Кроме того, при проведении исследований в клинике было подтверждено резкое нарушение секреции МТ у больных с ЯБ ДПК как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, что позволило исследователям высказать предположение о вероятной роли МТ в патогенезе ЯБ ДПК и, в частности, её обострениях [34, 198].

Таким образом, нейрогормональные и гуморальные системы организма участвуют в язвообразовании, хотя их роль в этом процессе требует дальнейших как экспериментальных, так и клинических исследований.

1.2.2 Симптоматические язвы.

Как уже упоминалось, конечный этап ульцерогенеза – образование язвы является следствием несоответствия между резистентностью гастродуоденальных тканей и уровнем кислотно-пептического воздействия. Нарушение физиологического равновесия между этими факторами лежит в основе возникновения как язвенной болезни, так и симптоматических гастродуоденальных изъязвлений. Различия сводятся к тому, что конкретные факторы, смещающие это равновесие, при симптоматических изъязвлениях доступны уяснению, тогда как при язвенной болезни остаются скрытыми. В основе большинства симптоматических язв лежат прямые или опосредованные влияния, снижающие защитные возможности слизистых оболочек гастродуоденальной области. Только отдельные формы этих изъязвлений (например, синдром Цоллингера – Эллисона) связаны с резким усилением агрессивных свойств желудочного сока. Это ведёт к преодолению естественной биологической устойчивости гастродуоденальных и других тканей к кислотно-пептическому воздействию. Следствием является формирование язв, причём иногда в областях, где вне указанных специфических условий пептические язвы не развиваются (например, в тощей кишке).

Лекарственные гастродуоденальные язвы. К препаратам, провоцирующим язвообразование, в первую очередь относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ярким представителем которых является аспирин. В 1961 году австралийские учёные R.A. Douglas и E.D. Johnston в своей статье «Aspirin and chronic gastric ulcer» (Аспирин и хроническая язва желудка) сообщили, что в Австралии у многих больных язвы желудка часто сочетались с указанием на злоупотребление приёмом аспирина или содержащих его препаратов, что породило широкие эпидемиологические исследования, охватившие не только Австралию, но и многие европейские страны и США, в результате которых была подтверждена этиологическая роль аспирина в происхождении части язв желудка.

НПВП, основными показаниями к назначению которых являются воспалительные процессы различной природы, боль, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (аспирин), относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных средств [279, 458]. Каждый день НПВП назначаются примерно 30 млн. человек, а ежегодно эти препараты принимают более 300 млн. человек. При этом только 100 млн. НПВП назначаются врачами, а остальные пациенты используют самостоятельно безрецептурные лекарственные формы

[34, 458]. Однако даже кратковременный приём небольших доз НПВП может приводить к развитию тяжёлых осложнений в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что гастродуоденальные осложнения могут наблюдаться у 33-46% пациентов, регулярно принимающих НПВП. У 10-20% при эзофагогастродуоденоскопии выявляются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [186, 639]. Больные с ревматическими заболеваниями, составляющие наибольший контингент лиц, использующих препараты данной группы, в 2 раза чаще умирают от язвенных кровотечений или перфорации язв, чем в общей популяции [186, 491].

Материальные затраты на лечение гастродуоденальных осложнений чрезвычайно велики. Сообщается, что суммарная реальная стоимость терапии НПВП в 1,5 – 2 раза выше номинальной стоимости лекарств за счёт затрат на лечение и профилактику НПВП-индуцированных гастропатий [186, 479].

Хотя в общей популяции абсолютный риск желудочных кровотечений и перфоративных язв невысок и составляет 1-2% у пациентов, получающих НПВП в течение менее 3 мес., и 2-5% у пациентов, леченных НПВП в течение 1 года и более, широкое применение НПВП делает эту проблему весьма актуальной для современной медицины [279, 608]. Например, частота 1% означает, что каждый год только в США у лиц, принимающих НПВП, наблюдается около 130 000 случаев тяжёлых, требующих госпитализации желудочно-кишечных осложнений, 7000 из которых заканчиваются смертельным исходом [492]. Согласно анализу, проведенному Комитетом по контролю за лекарственными препаратами (FDA), реальная частота этих осложнений может быть существенно выше и составлять 100000 – 200 000 госпитализаций и 10 000 – 20 000 смертельных исходов. Это больше, чем ежегодная смертность в США от туберкулёза [34, 609].

Ульцерогенные свойства аспирина были подтверждены также экспериментами над животными, причём у крыс язвы желудка вызывались аппликацией аспирина почти в 100% случаев.

Известно, что факторы, обеспечивающие целостность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, условно подразделяют на преэпителиальные, эпителиальные и постэпителиальные. Преэпителиальные факторы связаны с продукцией эпителиальными клетками желудка слизи и бикарбоната натрия, которые нейтрализуют и замедляют обратную диффузию ионов водорода из просвета желудка к слизистым клеткам. Эпителиальный компонент определяется устойчивостью

поверхности эпителиальных клеток и межклеточных стыков к обратной диффузии ионов водорода и гидрофобными свойствами слизистой оболочки, способствующими отталкиванию желудочной кислоты. К постэпителиальным факторам защиты относят простагландины (ПГ) (ПГЕ₂ и ПГІ₂) [279, 452, 633, 634, 671]. НПВП обладают потенциальной способностью оказывать патологическое действие на все механизмы, обеспечивающие защиту слизистой ЖКТ, за счёт как локальных, так и системных эффектов [452, 633, 634, 635].

Способность НПВП, большинство из которых являются слабыми органическими кислотами, вызывать локальные повреждения слизистой ЖКТ зависит от их растворимости и константы ионизации [34, 518]. Проникая посредством диффузии через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток, НПВП ионизируются (под влиянием высокого внутриклеточного pH) и накапливаются в относительно высокой концентрации, что само по себе может приводить к повреждению слизистой желудка. Кроме того, локальные токсические эффекты НПВП могут быть связаны с их способностью индуцировать образование кислородных радикалов, влиять на внутриклеточную концентрацию кальция, снижать образование глутатиона, разобщать окислительное фосфорилирование, вызывать активацию нейтрофилов и стимулировать апоптоз эпителиальных клеток [572, 636]. Под воздействием НПВП подавляется секреция HCO₃ или усиливаются процессы протеолиза слизи, что приводит к появлению внутриклеточного ацидоза [333].

Однако особое значение придают нарушениям постэпителиальных факторов защиты. По современным представлениям, в основе «цитопротективного» действия ПГ лежат несколько механизмов. Установлено, что ПГЕ₂ частично реализуют свой защитный потенциал за счёт подавления образования желудочной кислотности, увеличения секреции слизи и бикарбоната, а ПГІ₂ - путём стимуляции кровообращения в слизистой оболочке, стабилизации мембран тучных клеток и лизосом, подавления продукции кислородных радикалов и ферментов нейтрофилами, регуляции проницаемости сосудистого эндотелия [34, 279]. Принципиально важное значение имеет тот факт, что синтез «цитопротективных» ПГ связан с экспрессией «структурного» изомера – циклооксигеназы (ЦОГ)-1 [34, 532], активность которой в большей или меньшей степени ингибируется всеми использующимися в настоящее время НПВП [664]. Очевидно, что системные механизмы развития поражений ЖКТ, обусловленные приёмом НПВП, связаны главным образом со способностью этих препаратов подавлять ЦОГ-1-зависимый синтез ПГ. Кроме того, предполагается, что НПВП могут переключать метаболизм

арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный путь и способствовать синтезу лейкотриенов (ЛТВ₄). Последние оказывают токсическое действие на ЖКТ и индуцируют развитие локального воспаления за счёт усиления адгезии нейтрофилов к эндотелию [521, 667]. Другой ЦОГ-1-зависимый феномен, определяющий токсичность НПВП, связан с нарушением агрегации тромбоцитов, что также увеличивает риск развития желудочных кровотечений. Необходимо подчеркнуть, что, хотя ослабление продукции ПГ повышает чувствительность слизистой желудка к повреждающему действию желудочной кислотой, увеличение кислотности не является обязательным для развития индуцированного НПВП поражения ЖКТ. На это, в частности, указывает ряд авторов, наблюдавших развитие НПВП-индуцированного язвенного поражения желудка у больных с ахлоргидрией [34, 526].

Необходимо подчеркнуть, что наряду с ПГ важную роль в защите слизистой ЖКТ играет оксид азота, подавление продукции которого приводит к нарушению кровообращения в слизистой ЖКТ, индуцирует прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию. Интересно, что аспирин является единственным НПВП, обладающим способностью ингибировать экспрессию синтазы оксида азота. Высказано интересное предположение о том, что отсутствие спонтанного образования язв и увеличение устойчивости слизистой желудка к токсическому действию НПВП у мышей («knockout»), лишённых гена ЦОГ-1, связаны с компенсаторным увеличением синтеза оксида азота [34, 664]. Предварительные результаты указывают на определённую противоязвенную активность комбинированного НПВП, содержащего титроксibuтил (источник оксида азота) [483].

В 1986 г., основываясь на данных собственных исследований, S. Roth предложил термин «НПВП-гастропатия» (NSAID gastropathy) для обозначения вызываемых этими препаратами повреждений слизистой оболочки желудка, поскольку они имели ряд отличий от классической пептической язвы [34, 278]. В частности, предполагалась, что соляная кислота – основной фактор агрессии при пептических язвах – не имеет значения при НПВП-гастропатиях. Но данные литературы, касающиеся этого вопроса, противоречивы. В более ранних работах показано, что негативное влияние НПВП на слизистую оболочку ЖКТ обусловлено их кислотостимулирующим действием. Позже стали утверждать, что патогенез НПВП-индуцированных язв не связан с желудочной кислотностью, но она может усиливать возникшие повреждения слизистой оболочки ЖКТ. Разноречивость данных, по-видимому, обусловлена неоднородностью больных и разнообразием методов исследования, не всегда физиологических [34, 64, 131].

НПВП-гастропатия занимает ведущее место среди осложнений, связанных с приёмом НПВП (она выявляется у 10 – 40% лиц, принимающих НПВП) [187, 333]. НПВП-гастропатия часто протекает бессимптомно (до 40% случаев), что может быть отчасти обусловлено анальгезирующим эффектом НПВП, и в 25% случаев манифестируется клинически внезапными желудочно-кишечными кровотечениями, проявляющимися меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи» и нередко ведущих к летальному исходу [421]. Отмечено, что относительный риск развития гастроинтестинальных кровотечений при приёме НПВП возрастает в 3 – 5 раз [170]. По некоторым данным, такие больные составляют более 50% пациентов, госпитализируемых в стационар с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения [508].

Локализация эрозивно-язвенных изменений у пациентов, принимающих НПВП, имеет определённое своеобразие, отличающее его от соответствующего поражения при ЯБ. Если при ЯБ язвы значительно чаще (в 4 – 5 раз) локализируются в луковице, чем в желудке, то на фоне лечения НПВП язвы желудка (обычно антральные) встречаются в 2 – 3 раза чаще (15%), чем язвы двенадцатиперстной кишки (2 – 8 %) [504, 565, 645]. Данные язвы могут иметь округлую или овальную форму, ровное, подчас кровоточащее дно, плоские гладкие края, окружены венчиком гиперемии и отёка – острым периульцерозным дуоденитом, т.е. «эндоскопическая картина соответствует «острой язве» и может наблюдаться и при обострении ЯБ [261]. Следует отметить, что пептические язвы желудка часто заживают, не оставляя значительных рубцов и деформаций, и рецидив их вполне может иметь вид «острой язвы» [34, 279].

Отдельной проблемой является влияние НПВП на уже имеющиеся язвы. Эти средства нарушают заживление язв и значительно увеличивают частоту осложнений. НПВП существенно замедляют пролиферацию эпителия края язвы, нарушая его реакцию на фактор роста эпителия, и также значительно уменьшают ангиогенез в ложе язвы, замедляют превращение грануляционной ткани в рубец [333].

Роль НР-инфекции в развитии НПВП-гастропатии до конца неясна [580]. Отмечено, что язва, связанная с НР, отличается от язвы, индуцированной НПВП, наличием более выраженного воспалительного компонента, развитием сопутствующего гастрита, чаще локализуется в двенадцатиперстной кишке и обычно протекает с более яркими клиническими проявлениями в виде болей и диспепсии. По данным ряда авторов, частота носительства НР у больных с НПВП-гастропатией такая же, как и у больных без НПВП-гастропатии [503, 548, 555]. Хотя тео-

ретически НПВП и НР должны обладать синергизмом в отношении неблагоприятного действия на слизистую ЖКТ, роль НР в развитии НПВП-гастропатии многими исследователями признаётся сомнительной [501]. Высказано предположение о парадоксальном влиянии НР на развитие этого поражения. Предполагается, что хроническая инфекция НР, индуцируя местное воспаление, способствует повышению выработки «цитопротективных» эндогенных ПГ, что должно уменьшать негативное влияние самих НПВП на слизистую ЖКТ [329, 540]. По данным N. Hudson и соавт. [522], у больных, леченных НПВП, носительство НР ассоциируется с развитием диспепсии (это, по мнению авторов, отражает увеличение индуцированного инфекцией синтеза ПГ), но не НПВП-гастропатии. Отмечено, что «чистые» (НР-негативные) НПВП-индуцированные язвы имеют ряд особенностей, отличающих их от язв, возникших на фоне приёма НПВП у инфицированных НР пациентов. Они могут протекать тяжелее и значительно медленнее рубцеваться под влиянием антисекреторных противоязвенных средств [527]. Однако, по мнению других авторов, хронический антральный гастрит (в патогенезе которого основное место занимает НР-инфекция) может являться одним из факторов риска развития НПВП-гастропатии, а эрадикация этого микроорганизма до начала терапии НПВП способна, по некоторым данным, снижать риск развития этого поражения [574, 596]. Ряд авторов подчёркивают, что исключительно важным фактором является активность хеликобактерного гастрита, так как у больных, принимающих НПВП и страдающих гастритом с высокой активностью (инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка нейтрофилами), даже поддерживающая антисекреторная терапия не предупреждает возникновение язв, в то время как у больных без активного гастрита и хеликобактерной инфекции та же антисекреторная терапия предотвращала возникновение язв [178, 653]. Однако в нескольких исследованиях было показано, что у инфицированных больных при лечении НПВП кровотечения возникают реже, чем у неинфицированных [178, 448]. Таким образом, если считать вопрос об участии НР в развитии эрозий и язв при лечении НПВП не до конца выясненным, то можно считать вполне доказанным, что антихеликобактерная терапия позволяет лучше предупреждать и контролировать такие язвы и эрозии.»

Глюкокортикоидные препараты нашли применение в лечении таких широко распространённых заболеваний, как аллергический ринит – заболевания, которое поражает 10 – 25% населения в различных странах мира и является фактором риска развития бронхиальной астмы и ухудшает её течение, а также способствует развитию другой па-

тологии ЛОР-органов (синуситов, среднего отита, полипоза носа и др.) [142]; бронхиальная астма - заболевания, для которой характерно неуклонное прогрессирование с возможным развитием летального исхода (например в США каждый год от неё умирают более 5000 человек)[327]; хроническая обструктивная болезнь лёгких – заболевания, которым страдают в настоящее время около 600 млн человек [287]; анкилозирующий спондилит – заболевания, которое сопровождается мучительной болью и скованностью в позвоночнике и суставах [337] .

Что касается ульцерогенной способности глюкокортикоидных препаратов, то мнения об этом до сих пор не вполне однородны.

Согласно учению Селье о стрессе, у животных сильные неспецифические раздражители приводят к выбросу в кровь глюкокортикоидных гормонов и одновременно к образованию множественных кровоизлияний и эрозий в желудке. В экспериментах введение крысам преднизолона приводило к образованию эрозий и острых язв желудка. Однако усиление кислотно-пептической активности желудка в ответ на преднизолон наблюдалось только у собак, т.е. отличалось узковидовой специфичностью. Длительное же воздействие преднизолоном вызывало у крыс даже снижение числа обкладочных клеток из-за их разрушения с падением секреторного потенциала желудка.

Однако ряд исследователей считают, что повреждающее действие данных препаратов у людей связано со снижением секреции слизи, играющей роль протектора для СОЖ, уменьшением степени поляризации мукополисахаридов слизистой оболочки, а также уменьшением концентрации простагландинов в желудке и повышением концентрации соляной кислоты и пепсина, что снижает защитную функцию СОЖ, способствуя её повреждению и развитию воспалительного процесса; глюкокортикоиды также снижают клеточный иммунитет слизистой оболочки [74, 104]. По мнению ряда авторов, поражение слизистой оболочки ЖКТ при приёме больших доз глюкокортикоидов может быть обусловлено системной патологией микроциркуляции (так называемые «стресс» язвы, о которых будет сказано дальше) [34, 174].

Из-за доказанного отсутствия влияния данных препаратов на основные агрессивные и протективные факторы ульцерогенеза, большинство учёных склоняются к представлению о перmissiveм (допускающем) эффекте глюкокортикоидов. Под этим понимается, что они не сами по себе вызывают гастродуоденальное язвообразование, а лишь способствуют реализации уже имеющихся его патогенетических предпосылок. Частота возникновения язв колеблется, по данным раз-

личных авторов, от 0,2 до 8%, но большинство исследователей приводят цифры порядка 3 – 6 %. Однако в действительности язвы возникают намного чаще, поскольку во многих случаях протекают латентно или малосимптомно и обнаруживаются преимущественно при возникновении осложнений, самым обычным из которых является кровотечение, которое развивается у 0,3 - 0,8% больных [34, 104].

Возникают эти язвы в любом возрасте, чаще всего у мужчин. Данные язвы располагаются главным образом по малой кривизне желудка, а при продолжительном приёме препаратов - и по большой кривизне; иногда достигают 3 - 3,5 см в диаметре; часто бывают множественными, плоскими, а окружающая их слизистая оболочка – атрофичной. Морфологически «стероидные язвы» представляют собой уплощённые клиновидные дефекты, проникающие вглубь наружного мышечного или субсерозного слоёв [261]. Данные язвы имеют некоторые характеристики, отличающие их от ЯБ: бедность клинической симптоматики, отсутствие периодичности (особенно суточной) клинических проявлений, особая рентгенологическая картина (изолированная ниша без складок, признаков раздражения брыжины, изменений слизистой оболочки и контуров двенадцатиперстной кишки), быстрое рубцевание (вскоре после прекращения приёма препаратов) без оставления рубцов, отсутствие рецидивов [34, 101]. Несмотря на подчас значительную глубину, «стероидные язвы» большей своей частью без болей, что объясняется, с одной стороны, слабой выраженностью гастродуоденальной гиперкинезии, а с другой – анальгезирующим эффектом рассматриваемых препаратов [261].

Кроме того, глюкокортикоиды способствуют обострению уже имеющих хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки – ХГ и ЯБ [34, 104], что, с нашей точки зрения, указывает на прямую связь взаимодействия глюкокортикоидов и НР-инфекции, так как данная группа препаратов создаёт на слизистой желудка лучшие условия для развития НР-инфекции, хотя данная тема требует более детального изучения.

Ульцерогенные свойства приписываются также резерпину. В экспериментах на животных показана его способность в высоких дозах (до 10 мг/кг) вызывать острые гастродуоденальные изъязвления. Однако по отношению к людям это не может считаться установленным. Зато во всех руководствах по фармакотерапии оговаривается противопоказанность его назначения при уже имеющейся язвенной болезни. Обоснованием тому служит способность резерпина вызывать её обострение,

что, в свою очередь, связано с его ваготропными свойствами и вызываемой им стимуляцией желудочной секреции.

Резюмируя сведения о лекарственных язвах надо указать, что само понятие об ulcerогенных фармакологических препаратах является, без сомнения, условным. Существует длинный список самых различных препаратов (от производных железа до аминазина), назначение которых внутрь противопоказано при язвенной болезни ввиду их способности провоцировать её обострения. Это свойство данных препаратов, по всей видимости, реализуется лишь при соответствующих местных или общих предпосылках ulcerогенеза.

Диагностика лекарственных язв сводится к тщательному сбору анамнеза с целью выяснения лекарственного средства-провокатора, а также выявлению специфической картины при эндоскопическом обследовании гастродуоденальной зоны.

Лечение состоит в отмене, изменении дозировки или замене препаратов, принимаемых больными по основному заболеванию и в проведении противоязвенной терапии, а при необходимости – и хирургического вмешательства.

«Стресс – язвы». Этим наименованием принято объединять гастродуоденальные изъязвления, возникающие при тяжёлых патологических процессах, приводящих организм человека в стрессовое состояние. Можно различать четыре вида таких язв:

- 1) язвы Кушинга у больных с тяжёлой патологией центральной нервной системы;
- 2) язвы Курлинга при распространённых ожогах;
- 3) язвы, возникающие после тяжёлых, травматических операций;
- 4) язвы у больных инфарктом миокарда, шоком, в том числе и бактериально - токсическим, сепсисом.

Язвы Кушинга названы по имени автора, описавшего гастродуоденальные изъязвления при тяжёлых заболеваниях центральной нервной системы. Особенно часто эрозии, язвы и кровоизлияния в гастродуоденальной зоне обнаруживаются при смертельных травмах черепа (в 99% случаев). Подобные же находки нередки у умерших от острого нарушения мозгового кровообращения.

Язвы Курлинга названы по имени автора, впервые описавшего острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнившиеся кровотечением у больных с ожогами. За истекшие с тех пор полтора столетия установлено, что частота возникновения подобных язв нахо-

дится в прямой зависимости от распространённости и степени ожога. Так, при охвате им 70-80% поверхности тела вероятность развития язв достигает 40 %. Они чаще всего формируются в течение первых двух недель от момента ожога. Язвы, как правило, возникают на малой кривизне желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки. Нередко встречаются множественные язвы. В клинической картине преимущественно представлены два синдрома: а) кровотечение (скрытое или явное), б) парез желудочно-кишечного тракта, при этом трудно сказать, является ли такой парез предпосылкой для развития ulcerаций или же представляет параллельное им явление [261].

Несмотря на совершенствование операционно-анестезиологического обеспечения, острые эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка остаются распространённым осложнением раннего послеоперационного периода после обширных оперативных вмешательств, особенно на сердце и сосудах [368]. Мнение об их частоте расходятся. Видимо, оно составляет порядка 15%, но значительная часть язв протекает скрыто и подвергается самоизлечению. В то же время у больных старше 50 лет с тяжёлыми сердечно-сосудистыми расстройствами при появлении в послеоперационном периоде эпигастральных болей, тошноты и рвоты должно возникать подозрение на развитие острой гастродуоденальной язвы [261].

Описывались также образования гастродуоденальных изъязвлений у больных сепсисом, инфарктом миокарда, декомпенсированными пороками сердца и некоторыми другими тяжёлыми заболеваниями.

Механизмы ulcerогенеза в частных случаях могут различаться. Так, при связанных с ожогами язвах Курлинга, при развивающихся в процессе и вслед за тяжёлыми операциями гастродуоденальных язвах в их возникновении существенное участие могут принимать стрессовые реакции с избыточным выбросом в кровь глюкокортикоидных гормонов надпочечниками. Тот же фактор может присутствовать и при тяжёлых черепно-мозговых травмах, но здесь присоединяются тяжёлые нервно-трофические расстройства.

Общим же является падение защитной способности гастродуоденальных тканей, тогда как усиления кислотно-пептического воздействия обычно не наблюдается. Причиной ослабления резистентности этих тканей может послужить интоксикация (ожоговая, при сепсис), ухудшение кровоснабжения и гипоксия (на почве тяжёлых оперативных вмешательств), нарушение при всех упомянутых патологических ситуациях регионарной микроциркуляции, а также метаболическая дезорга-

низация и сдвиги в гормональном балансе в результате стрессорных реакций (при любых травмах, операциях, сепсисе и т.д.) [261].

В последнее время в патогенезе стресс-язв в раннем послеоперационном периоде важную роль отводят гипоксии и интенсификация процессов свободнорадикального окисления; в связи с этим восстановление нормальной микроциркуляции в слизистой желудка, улучшение кислород-транспортной функции крови и нормализация антиоксидантной защиты организма являются факторами, предотвращающими развитие данного осложнения [118, 368].

В отдельных случаях не исключается формирование язв на почве инфаркта стенки желудка из-за тромбоза и даже эмболии его сосудов, например, при инфекционном эндокардите.

Диагностика стресс-язв сводится к правильной постановке диагноза основного заболевания и своевременного проведения рентгенологического и (или) эндоскопического обследования гастродуоденальной зоны.

Лечение состоит в параллельном проведении терапии по основному заболеванию и противоязвенной терапии, а при необходимости – и хирургического вмешательства.

Симптоматические язвы, обусловленные патологическими гормональными влияниями.

Среди многообразия опухолевых поражений человека, помимо первичных опухолей эндокринных органов, существует группа новообразований различной локализации, способных синтезировать биологически активные вещества. Источником выработки этих веществ являются клетки диффузной эндокринной системы, способные депонировать предшественники биогенных аминов, синтезировать их наряду с полипептидными гормонами. Генетически клетки диффузной эндокринной системы относятся к клеткам APUD-системы (amine precursors or uptake and decarboxilation), поэтому длительное время опухоли из этих клеток называли «апудомами». Концепция APUD-системы явилось основой современного учения о диффузной нейроэндокринной системе многих органов, в том числе и поджелудочной железы [212].

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы не являются редкостью и обнаруживаются с частотой 3 – 5 наблюдений на 1000 000 населения. У большинства пациентов (75 – 80%) развиваются тяжёлые патологические состояния, обусловленные гормональной активностью опухолей: гипогликемическая болезнь, синдромы Золлингера – Эллисона, Вернера – Моррисона и глюкагономы [141].

Установлено, что опухоли, исходящие из эндокринных структур, обладают способностью вырабатывать наделённые гормональной активностью субстанции, которые индуцируют усиление желудочной секреции, что может привести к образованию язв в гастродуоденальной области, а изредка – и за её пределами [261].

Синдром Золлингера – Эллисона (СЗЭ). В 1955 г. немецкие патологи R.M. Zollinger и E.H. Ellison описали двух больных, у которых имелась следующая триада симптомов:

- локализовавшиеся в двенадцатиперстной или тощей кишке упорно рецидивировавшие язвы;
- выраженная желудочная гиперсекреция;
- островково – клеточная аденома поджелудочной железы.

Синдром преимущественно развивается в возрасте от 30 до 50 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 3 : 2, однако описаны отдельные его случаи как у семилетних детей, так и у девяностолетних стариков.

Из приведенной триады самым важным, определяющим сущность синдрома, является её третий компонент. Основу аденомы составляют G-клетки, продуцирующие разные формы гастрина, преимущественно с молекулярным весом 34 (биг-гастрин). В силу этого такие опухоли получили название «гастрином» [261]. Данный тип нейроэндокринной опухоли занимает 2-е место по частоте среди всех гормонально – активных новообразований поджелудочной железы (ПЖ) (20 – 30%), уступая 1-е место лишь инсуломе [214].

Гастриномы встречаются довольно редко: ежегодно выявляются 2 – 4 новых случая на 1 млн. населения. Однако они являются причиной язвы примерно у 0,6% лиц, оперированных по поводу ЯБ, и у 2% пациентов с рецидивом язвы после произведенного ранее хирургического вмешательства по поводу гастродуоденальных язв независимо от вида хирургического вмешательства, будь то органосохраняющие операции с различными типами ваготомии или резекция желудка [214, 648].

У большинства больных (примерно 60%) гастриномы локализируются в ПЖ, причём наиболее часто в области головки. При этом почти у половины из них опухоли являются мультицентричными. Примерно у 13 – 30% пациентов наблюдается внепанкреатическая локализация гастрином. В подавляющем большинстве случаев их обнаруживают в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки, реже – желудка или начального отдела тощей кишки. У 20 – 30 % пациентов СЗЭ возникает

на фоне синдрома Вермера (генетически детерминированное заболевание, при котором наблюдаются нейроэндокринные опухоли или гиперплазия гипофиза, паращитовидных желез и ПЖ [214, 517, 625].

Размеры гастрином могут колебаться от 2 – 4 мм до 5 см и более. В 60% наблюдений эти опухоли являются злокачественными, а при длительном течении заболевания частота малигнизации достигает 90%. Как правило, гастринома метастазирует в печень и регионарные узлы. Дуоденальные гастриномы, особенно при их сочетании с синдромом Вермера, значительно реже бывают злокачественными и редко дают печёночные метастазы [214, 437].

Клиническая картина СЗЭ обусловлена выраженной гиперсекрецией соляной кислоты, значительным повышением дебита желудочной и панкреатической секреции, а на более поздних стадиях развития заболевания – метастатическим поражением отдалённых органов [214]. Вызываемая деятельностью гастриномы гипергастринемия приводит к усиленной стимуляции обкладочных, а отчасти и главных клеток слизистой оболочки желудка, что, в свою очередь, влечёт за собой её гиперплазию. Изменённая таким образом и избыточно стимулированная желудочная слизистая оболочка продуцирует повышенное количество соляной кислоты, а в меньшей мере – и пепсина. В результате этого, по мнению различных авторов, кислотнo-пептическое воздействие достигает такого уровня, что даже с ненарушенной сопротивляемостью гастродуоденальные ткани оказываются неспособными ему противостоять – и развиваются язвы.

Язвенное поражение верхних отделов пищеварительного тракта при СЗЭ выявляется у 90 % больных, причём наиболее часто язва локализуется в ДПК и гораздо реже в желудке, а также могут наблюдаться «низкие» постбульбарные язвы ДПК, а иногда язвы и в тощей кишке; подчас язвы носят множественный характер [214]. Эти язвы отличаются устойчивостью к проводимому стандартному противоязвенному лечению и вместе с тем тенденцией к упорному рецидивированию и развитию осложнений.

Наряду с основным симптомом – пептической болью в эпигастрии – более чем у половины больных отмечаются различные диспептические расстройства, одним из которых является рвота большим объёмом желудочного содержимого на высоте болей (даже при отсутствии сужения пилоробульбарной зоны), возникающая за счёт выраженного увеличения продукции желудочного сока. Довольно часто также наблюдается жжение за грудиной вследствие осложнений – профузных желудочно-

кишечных кровотечений или перфораций язвы, которые развиваются более чем у половины пациентов [214, 295, 625].

Характерным признаком для СЗЭ является не свойственная для язвенной болезни диарея, которая наблюдается у 30 – 65 % больных, а у 10- 20 % пациентов является ведущим клиническим симптомом, иногда сочетаясь с умеренно выраженными диспептическими расстройствами при отсутствии болей в животе. Диарея может быть как постоянной, так и интермиттирующей. В тяжёлых случаях она может приводить к быстрому истощению больного с развитием выраженных водно-электролитных нарушений и существенными сдвигами кислотно-основного состояния организма – гиповолемии, гипокалиемии, гипонатриемии, метаболического ацидоза. Возникновение диареи при синдроме Золлингера – Эллисона объясняется попаданием в просвет кишечника большого объёма желудочного сока с высокой концентрацией хлористоводородной кислоты, а также усилением перистальтической активности желудка и тонкой кишки [214, 434]. Избыточно поступающая в кишечник соляная кислота дезактивирует кишечные и панкреатические ферменты. Она же оказывает повреждающее воздействие на эпителий тонкой кишки. Это ведёт к нарушению переваривания пищи и преимущественно гиперосмолярной по своей природе диарее [261].

При злокачественных опухолях с метастазами в печень помимо указанных симптомов довольно часто наблюдаются общие симптомы запущенного онкологического процесса – общая слабость, утомляемость, снижение аппетита, прогрессирующее похудание, а при массивном метастатическом поражении печени – механическая желтуха и асцит [214].

Основным способом лабораторной диагностики СЗЭ является определение концентрации гастрина в плазме крови. У здоровых лиц концентрация этого гормона составляет 50 – 100 пг /мл. У пациентов с гастриномой уровень гастрина в крови обычно превышает 500 пг / мл, достигая у многих больных огромных величин - 2000 – 3000 пг /мл и более. В тех случаях, когда уровень гормона ниже или необходимо провести дифференцированную диагностику с другими заболеваниями, которые сопровождаются язвенным поражением верхних отделов пищеварительного тракта и гипергастринемией, необходимо прибегать к специальным тестам. В настоящее время из нагрузочных проб наибольшее распространение получили секретиновый тест, а также пробы с белковой нагрузкой и острой гиперкальциемией [214, 517, 589].

Для топической диагностики гастриномы применяют те же инструментальные методы исследования, что и при других нейроэндокринных

опухолях: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), сцинтиграфию соматостатиновых рецепторов (ССР) опухоли, эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ), селективную ангиографию, чрескожный чреспечёночный забор крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗКВ), забор крови из правой печёночной вены после внутрартериальной стимуляции выброса гормона глюконатом кальция из различных отделов ПЖ – артериально – стимулированный забор крови (АСЗК) [214].

Наиболее широко применяемые способы топической диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) не позволяют выявить более 40 - 60% гастрином, а при размерах последних менее 1 см чувствительность данных диагностических методик снижается в 2 – 3 раза. При дуоденальных гастриномах даже сочетанное применение всех этих методов даёт возможность локализовать не более 10 – 15 % опухолей [214, 434, 528].

Значительно лучшие перспективы открываются со всё более широким внедрением ЭУЗИ. С его помощью удаётся локализовать до 60 – 75 % как панкреатических, так и дуоденальных гастрином. В том числе хорошо выявляются и дуоденальные опухоли размером менее 1 см [214, 434, 630].

Вторым неинвазивным, но высокоинформативным методом диагностики является ССР. Более 90% гастрином имеют соматостатиновые рецепторы, и именно на этом основан метод сцинтиграфии с синтетическими аналогами соматостатина (октреосан, октреотид и т. п.), меченными радиоактивным ^{111}In . С помощью данного способа удаётся выявить до 70 – 80% гастрином. Особенно успешно применяется ССР в диагностике дуоденальных гастрином и поражённых парапанкреатических лимфоузлов, а также метастатического поражения печени, костей и других органов при злокачественных гастриномах. В этих случаях чувствительность метода достигает 90 – 95 % и более. Крайне важным является то, что возможности метода практически не зависят от размеров опухоли. Однако внедрению ССР препятствует её крайне высокая стоимость [214, 474, 670].

Из инвазивных методик традиционно широко применяется ангиографическое исследование. Однако, в отличие от инсулом, его чувствительность в плане выявления гастрином не превышает 50 – 70 %, что часто связано с их небольшими размерами и локализацией в ДПК [214, 474, 581].

Предложено ещё 2 инвазивных метода топической диагностики гастринпродуцирующих опухолей ПЖ – чрескожный чреспечёночный

забор крови (ЧЧЗК) из воротной и селезёночной вены и артериально-стимулированный забор крови (АСЗК) из правой печёночной вены с последующим определением концентрации гастрина в полученных пробах крови. Чувствительность обоих методов достигает 70 – 90 %, однако нередко не позволяет дифференцировать гастриному ДПК от опухоли головки ПЖ [214, 437, 480, 524].

Для диагностики язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта активно используют рентгенологические и (или) эндоскопические методы исследований.

Лечение больных с СЗЭ преследует 2 основные цели: подавление кислотопродуцирующей функции желудка с целью предотвращения рецидива язвы и связанных с ней тяжёлых осложнений, для чего сейчас активно используют ингибиторы протонной помпы, и удаление самой опухоли, которая у большинства пациентов является злокачественной и представляет реальную угрозу их жизни [214, 517, 589].

Язвы при гиперпаратиреозе. Гиперпаратиреоз или фиброзно-кистозная остеодистрофия (болезнь Реклингаузена) – заболевание, обусловленное патологической гиперпродукцией гормона парашитовидных желез – паратгормона. Источником его гиперпродукции могут служить как диффузно-гиперплазированные, так и опухолевоизменённые элементы парашитовидных желез (аденомы). Эта патология встречается относительно часто – 1 : 1000 человек (женщины болеют в 2 – 3 раза чаще мужчин). Заболевание развивается преимущественно у лиц в возрасте от 30 до 50 лет; дети, юноши и старики страдают им крайне редко. При этом заболевании отмечается триада симптомов:

- изменение костей в виде фиброзно-кистозной остеодистрофии, вызванной мобилизацией из них кальция под воздействием избытка паратгормона, что влечёт за собой ряд следствий и, в частности, гиперкальциемию;

- часто возникающие нефролитиаз и нефрокальциноз, приводящие к развитию почечной недостаточности с неблагоприятным прогнозом;

- желудочно-кишечные нарушения, в том числе и язвообразование.

Частота выявляемости гастродуоденальных язв при гиперпаратиреозе колеблется от 8,8 до 11,5% с преимущественной их локализацией в двенадцатиперстной кишке.

Патогенез такого рода симптоматических язв до конца не выяснен. Конкурируют две основных патогенетических гипотезы: 1) главной причиной язвообразования считается повреждающее действие избытка

паратгормона; 2) главная причина – гиперкальциемия и вызываемая ею желудочная гиперсекреция.

В пользу первой гипотезы говорит то, что язвообразование при гиперпаратиреозе не обязательно сочетается с гиперкальциемией. Кроме того, введение паратгормона экспериментальным животным приводит к достоверному усилению желудочной секреции и моторики и без гиперкальциемии, а также может вызывать некрозы и кровоизлияние в различных отделах пищеварительного тракта.

Вторая гипотеза имеет больше сторонников, так как гиперкальциемия сопровождается содружественным двух-трёхкратным повышением уровней гастринемии и желудочного кислотовыделения. На значение в процессе язвообразования гиперкальциемии указывают и клинические наблюдения: оперативное удаление источника избыточной выработки паратгормона – аденомы паращитовидных желез сопровождалось редукцией как гиперкальциемии, так и гиперхлоргидрии. Надо сразу отметить, что кальций индуцирует усиление желудочного кислотовыделения в основном опосредовано: через стимуляцию либо синаптического высвобождения ацетилхолина, либо через усиление выработки гастрина сосредоточенными в основном в антральном отделе желудка гастриновыми G – клетками под влиянием воздействия блуждающего нерва (в пользу последнего механизма говорит обнаружение морфологами у части больных гиперпаратиреозом гиперплазии этих клеток) [261].

Однако наряду с усилением кислотно-пептической агрессии в патогенезе гастродуоденальных язв при гиперпаратиреозе может иметь значение и другой фактор – снижение трофики гастродуоденальных тканей, связанного с кальцинозом относящихся к ним как мелких, так и более крупных артерий, что приводит к снижению защитных возможностей гастродуоденальных слизистых оболочек.

Язвы при гиперпаратиреозе длительно протекают латентно. Когда они приобретают клинически манифестантное течение, то отличаются не только его упорством, но и склонностью к осложнениям, к которым относятся кровотечения и перфорации. Другой особенностью таких язв является частое рецидивирование.

В диагностике данной патологии используют лабораторные методы (определение уровня паратгормона) и инструментальные методы исследования, описанные выше, а также проводят рентгенологическое и (или) эндоскопическое обследования гастродуоденальной зоны.

Лечение данной патологии состоит в оперативном вмешательстве - паратиреоидэктомия с удалением одной или нескольких аденом, а

при гиперпаратиреозе, обусловленном гиперплазией паращитовидных желез – субтотальное или тотальное их удаление; при наличии язвенных поражений проводят противоязвенную терапию [261].

Таким образом, диагностика и лечение симптоматических язв состоит в тщательном обследовании больных для выявления первопричины заболевания и дальнейшего параллельного специфического лечения как основного заболевания, так и патологии желудочно-кишечного тракта (лечение собственно симптоматических язв не отличается от лечения язв при язвенной болезни).

В конце главы хотелось бы отметить фактически отсутствие работ, где бы были отражены исследования о роли в этиологии и патогенезе симптоматических язв этиологического фактора, открытие которого в 1983 году стало революцией в гастроэнтерологии, а именно – НР-инфекции.

1.3 Роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни

1.3.1 Эпидемиология *Helicobacter pylori*

Сейчас точно установлено, что НР-инфекция является одной из наиболее распространённых на земном шаре: 1,5 – 2 млрд. жителей планеты инфицированы НР, особенно в развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки [400, 424, 442, 466], где уже к 10-летнему возрасту у 80% населения обнаруживают колонизацию СОЖ НР [34, 454]. Как установлено, в настоящее время эта инфекция является причиной 100% случаев хронического антрального гастрита, более 95% всех дуоденальных язв, почти 90% доброкачественных нелекарственных язв желудка и 60-70% случаев рака желудка [44, 57, 205, 305, 662], а также инициирует развитие полиповидных образований СОЖ [268, 349, 536, 555, 568, 602, 631]. Заселение слизистой оболочки желудка *H.pylori* не всегда вызывает развёрнутую картину хронического гастрита типа В. Очень часто заболевание носит смазанный (латентный) характер или принимает характер носительства. Носительство у практически здоровых людей, возможно, связано с заселением их слизистой оболочки слабовирулентными штаммами или уменьшением количества рецепторов на поверхности желудка, способствующих адгезии микроорганизма [506, 591].

Не вызывает сомнений, что контаминация СОЖ человека НР происходит с давних времён. Так, с помощью полимеразной цепной реакции антигена НР выявлены у южноамериканских мумий в Колумбии, кото-

рым насчитывается 1700 лет [400, 472]. Данные по изучению хеликобактериоза из Австралии, Великобритании, Бельгии, Нидерландов, ФРГ, Дании, Италии, Израиля, Ирландии, Перу, Польши, России, Саудовской Аравии, США, Тайваня, Украины, Финляндии, Франции, Швеции, Шотландии, Эстонии, а также Индии, Малайзии и Японии, свидетельствуют о повсеместной распространённости хеликобактериоза. Наименьшая поражённость НР отмечена в Малайзии, где среди здоровых лиц антитела к НР выявлены только у 4,6 %; у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта эта цифра была выше, чем у здоровых, но ниже, чем в других странах. В Швеции, например, антитела к НР обнаружены у 48% людей, считающих себя здоровыми, а в Японии – у 74,7% обследованных. Обсеменённость «здоровых» детей составляет от 0 до 27% [34, 294].

В последнее время число детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ неуклонно растёт [34, 50]. Уже у новорожденных детей НР обнаруживается в 5,4% и к 13-15 годам инфицированность достигает 58-72 %. НР-инфекция определяется на поверхности слизистой оболочки желудка у детей, начиная с 2-месячного возраста, а серопозитивные реакции на наличие НР были положительными у 28-дневных младенцев, матери которых были инфицированы этим микроорганизмом [34, 427]. Как показали исследования многих авторов, одним из основных звеньев распространения хеликобактерной инфекции является семейный фактор, при котором передача инфекции происходит в результате тесного контакта между членами семьи вероятнее всего за счёт фекально-орального пути передачи, учитывая способность НР переходить при неблагоприятных условиях в кокковую форму, способную выводиться из организма с фекалиями [38, 46, 427]. Так, в частности, пилорические хеликобактерии определялись у всех родителей и у 70% братьев и сестёр в группе детей от 1 года до 14 лет, которые находились на лечении по поводу различных заболеваний верхних отделов ЖКТ и у которых на поверхности слизистой определялись НР, хотя 46% родственников не предъявляли каких-либо жалоб на состояние органов пищеварения. После проведенного лечения и эрадикации НР-инфекции у больных детей рецидив хеликобактериоза в 2 раза чаще наблюдался в тех семьях, где лечились только обследуемые дети по сравнению с семьями, в которых терапию получали все родственники. Причём в семьях, где имелось несколько детей (2 и более), по срокам рецидивирования наступало на 12% раньше, чем в семьях с одним ребёнком [34, 427]. Доказательство фекально-орального пути передачи нашло отражение в работах по обследованию пациентов, которые проживали в длительном тесном контакте, и, как правило,

одинаковые штаммы выделялись у детей, которые находились в одной комнате [411, 666] и у супружеских пар [411, 495]. Также доказательством этого пути передачи стали исследования взрослых индивидуумов в закрытых коллективах (воинские подразделения, экипажи кораблей и т.д.), где длительный срок все члены этих коллективов пользуются общими столовыми принадлежностями и санузлами, что приводит к быстрому массовому инфицированию [9, 17, 53, 77, 137, 230, 411]. Так, при проведении нами исследований по скорости заражения НР-инфекцией выясняется, что скорость заражения зависит от пространства, в котором проживают члены коллектива (таблица 6, таблица 7).

Таблица 6. Сроки появления патологического симптома «изжога» во время прохождения воинской службы у больных с подтверждённым хроническим гастритом типа В (n = 176)

Сроки появления симптома (в месяцах)	Пациенты, болевшие хроническим гастритом до службы в армии		Пациенты, не болевшие хроническим гастритом до службы в армии	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
0 - 1,0	78	100	-	-
1,1 - 2,0	-	-	-	-
2,1 - 3,0	-	-	-	-
3,1 - 4,0	-	-	-	-
4,1 - 5,0	-	-	10	10,2
5,1 - 6,0	-	-	31	31,6
6,1 - 7,0	-	-	43	43,9
7,1 - 8,0	-	-	14	14,3

Пациентов, которые страдали хроническим гастритом ещё до прохождения воинской службы, изжога начинала беспокоить через 0,03 – 0,19 мес. (в среднем – через $0,08 \pm 0,11$ мес.), в то время как у особ, которые до службы были здоровы, изжога появлялась через 4,5 – 8 мес. (в среднем – через $6,6 \pm 0,13$ мес.).

Таблица 7. Сроки появления патологических симптомов во время первого рейса у моряков, которые болели хроническим гастритом до начала своей трудовой деятельности, и у моряков, которые были здоровы (n = 63)

Название патологического симптома	Болевшие хроническим гастритом до начала рейса			Здоровые до начала рейса		
	Время появления симптома М ± м (мес.)	Количество пациентов	%	Время появления симптома М ± м (мес.)	Количество пациентов	%
1. Изжога	$0,3 \pm 0,11$	24	100	$4,3 \pm 0,4$	20	100
2. Отрыжка	$2,5 \pm 0,8$	12	50	-	-	-

3. Боль	4,4 ± 1,8	7	29,2	-	-	-
4. Тошнота	-	-	-	-	-	-
5. Рвота	-	-	-	-	-	-
6. Метеоризм	-	-	-	-	-	-

У моряков, которые уже болели гастритом, изжога появилась во время пребывания в рейсе также быстро, как и у военнослужащих, в течении 0,5 мес. - от 0,1 до 0,4 мес., что в среднем составило $0,3 \pm 0,11$ мес., в то время как у первично заболевших моряков сроки появления данного симптома короче, чем у лиц, проходивших военную службу: сроки появления изжоги колебались от 3,5 до 6 мес. (в среднем – через $4,3 \pm 0,4$ мес.) [11, 34]. Данные по возможности быстрого инфицирования в коллективах не могли не привлечь внимание исследователей к изучению данного процесса в пределах семьи, где контакт между членами ещё более тесный.

Вопросы распространения инфекции в семьях поднимались многими исследователями разных стран [32, 411, 495, 599], описаны случаи высеивания идентичного штамма НР у всех членов семьи [411, 445]. В литературе появляются сообщения относительно роли конкретных членов семьи в распространении инфекции. Большинство авторов акцентируют внимание на роли НР -инфицированной матери в передаче инфекции в кругу семьи. Был описан случай наблюдения за недавно инфицированной матерью, которая за короткий промежуток времени заразила мужа и новорожденного ребёнка [411, 590]. Приведенные данные также свидетельствуют в пользу внутрисемейной передачи инфекции, причём фактором риска могли быть продукты питания и предметы обихода, учитывая тот факт, что максимальное значение при ведении домашнего хозяйства придаётся матери-хозяйке [411, 624]. Зафиксированы исследования, когда с целью предупреждения реинфекции осуществлялось проведение эрадикационной терапии всех инфицированных членов семьи, что дало значительно выше процент эрадикации [34, 599]. Поэтому в будущем при решении проблемы борьбы с НР ключевой фигурой станет именно семейный врач, который курирует всю семью и первый сталкивается с данной патологией [22, 210].

Кроме семейного фактора, на распространённость хеликобактериоза огромное влияние оказывает социально- экономические условия проживания детей. Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость инфицированности детского населения от общего экономического уровня развития страны, соблюдения санитарно-

гигиенических норм: чем выше социальный уровень жизни населения, тем ниже инфицированность. В 1994 г. американскими исследователями было показано, что НР практически не определяется в семьях, годовой доход которых превышает 70 тыс. долларов. Бразильские учёные доказали, что в семьях, где проживает более 1 человека в комнате и годовой доход на члена семьи составляет меньше 5 тыс. долларов США обсеменённость НР достигает 96,7% [34, 411]. Так, степень обсеменённости НР-инфекцией у детей школьного возраста в среднем составила 4,2% в Бельгии, 28,9% в Италии, 56% на островах Океании, 80,6% в Бенине, 84% в Индии, в странах Восточной Европы – от 63% в Чехии до 96% в Албании. В России уровень инфицированности детей определяется в пределах 60 – 70 %. Причём этнический фактор не играет практически никакой роли, на что указывают многочисленные исследования, сравнивающие обсеменённость НР детей одной национальности, но проживающих в разных странах. Так, у детей – турков, проживающих на юге Турции и в Германии, уровень обсеменённости соответственно составил 72% и 64% [34, 427]. Тибетские беженцы старше 40 лет, живущие около 20 лет в Индии, менее заражены НР, чем их младшие соплеменники [34, 294]. Большие популяционные исследования, которые были проведены в Канаде, Швеции, Японии, показали прямую зависимость социально-экономических факторов и частоту инфицированности НР, обосновали возможность считать эту проблему социальной в пределах одной страны [34, 411].

Однако не во всех случаях зафиксирована передача бактерий даже при длительном тесном сосуществовании: так был описан случай наблюдения за НР-позитивной бельгийской матерью, которая не заразила своего младенца в течение года [34, 455]. Как видно, другие факторы также играют роль, как в предотвращении, так и в способствовании заражению НР. В литературе описано выявление специфического IgA в грудном молоке, который может быть фактором защиты против инфекции. Дети, которые были рождены НР-позитивными матерями с высокими титрами IgA в грудном молоке, заразились позднее, чем дети здоровых матерей [411, 660]. Снижение защитных сил организма может стать причиной активации НР. Например, уровень витамина С, который угнетает уреазную активность НР *in vitro*, был снижен как в плазме, так и в желудочном соке пациентов, у которых после лечения эрадикация не наступила [34, 628], что связано со свойством самой НР снижать внутрижелудочную концентрацию данного витамина-антиоксиданта [34, 294].

Следует заметить, что отмечалось отставание физического развития у обследованных инфицированных детей по сравнению с не-

инфицированными одногодками [34, 598]. К причинам, которые могут способствовать распространению НР-инфекции, относятся и быстрое прохождение пищи по пищеварительному тракту и (или) низкий уровень кислотности у инфицированных пациентов. Бактерии НР были культивированы из кала детей с диареей (а значит быстрому прохождению пищи по пищеварительному тракту) и у взрослых с ахлоргидрией [34, 660]. Исследованиями на животных доказано, что *Helicobacter mustelae* легче культивируется из кала хорьков после введения ингибиторов протонной помпы [34, 489].

Инфекционная теория развития гастритов позволяет найти объяснение известным пикам заболеваемости в 3-4 и 7-8 лет, когда детей оформляют в детский сад и школу. Эти события резко расширяют сферу общения ребёнка, что увеличивает риск инфекционного заражения, в том числе и хеликобактериозом [34, 294]. А.Г. Закономерный при массовом (1432 больных) эпидемиологическом обследовании показал, что подъём заболеваемости приходится на февраль-апрель, когда определяется максимальное снижение лизоцимной активности желудочного сока, в связи с чем слизистая желудка становится более уязвимой для микробов [34, 294].

Одной из нерешённых задач остаётся установление механизма передачи инфекции между особями: фекально-оральный или орально-оральный? В пользу орально-орального механизма передачи свидетельствуют обследования китайских эмигрантов в Австралии, которые использовали общие палочки для еды и были значительно чаще инфицированы НР, чем местные жители [470]. Исследования методом цепной полимеразной реакции (ПЦР) ДНК-НР доказывают наличие инфекции в зубном налёте [595] и в слюне инфицированных пациентов [562], были так же описаны случаи высевания НР из зубного налёта. С другой стороны, следует отметить, что методом ПЦР был выявлен НР протеин у пациентов, которые не были инфицированными [601], а уреазный ген *C* в налёте зубов не выявлялся [449]. Поэтому нужно учитывать и возможность обсеменения оборудования для проведения ПЦР при подобных исследованиях.

Предположение вероятности передачи НР орально-оральным путём высказывается в публикациях результатов исследований, которые доказывают повышение риска инфицирования НР жён больных пептической язвой 12-перстной кишки, при этом частота инфицирования возрастала соответственно времени совместного проживания [607]. Стоит отметить, что приблизительно половина обследованных инфицированных супружеских пар была инфицирована идентичным штаммом

бактерий, выявленным у одного из больных партнёров [495]. Итальянские исследователи опубликовали в 1997 году результаты собственных исследований о распространённости НР-инфекции (по данным серологического тестирования) среди мужчин, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, серопозитивных на НР, одновременно с данными эндоскопического обследования этих супружеских пар в зависимости от гастроинтестинальных расстройств у них в течение 10 месяцев. Было установлено, что мужчины, болеющие язвенной болезнью 12-ти перстной кишки, в большинстве случаев серопозитивные на НР (98%), причем в 21% случаев эндоскопически у них также были выявлены дуоденальные язвы в фазе обострения, эрозии антрального отдела и дуодениты [34, 195].

Однако встречаются публикации, которые противоречат гипотезе, что ротовая полость может быть одним из главных источников НР: результаты исследований итальянских учёных свидетельствуют о низком уровне инфицированности НР полости рта серопозитивных лиц (3,2%), а также о наличии разных штаммов НР в полости рта и слизистой оболочке желудка у обследованных пациентов [34, 562]. Кроме того, понятие «орально-оральный» путь передачи подразумевает постоянное пребывание НР на слизистой оболочке ротовой полости, т.е. наличие активных форм, способных к делению. Однако гистологическое строение слизистой этой анатомической области не подходит для развития S-образных форм, так как для этого необходима слизистая оболочка желудочного типа [34, 303]. Также для развития активных форм нужен специфический газовый состав атмосферы: 5% кислорода, 5-10% углекислого газа, остальное – азот (для НР губительны как анаэробные условия, так и большой процент кислорода) [34, 167], чего нельзя достичь из-за постоянной аэрации полости рта во время дыхания, речи и приёма пищи, а, следовательно, исключает возможность присутствия активных форм НР в полости рта, что было подтверждено и нашими исследованиями (таблица 8) [28, 33].

Таблица 8. Частота выявления различных форм бактериальной флоры полости рта у больных хроническим гастритом типа В (n = 100)

Форма бактериальной флоры	Частота выявления (в %)
Диплококки	58
Тетракокки	34
Стафилококки	37
Стрептококки	15
Активные (S-образные) формы хеликобактерной инфекции	-

Другим возможным путём передачи НР-инфекции считают фекально-оральный. Действительно, инфекции с такой трансмиссией нередко встречаются в детском возрасте, когда как раз отмечается повышенная инфицированность НР, особенно в возрасте до 7 лет [411]. Некоторые приведенные в литературе данные свидетельствуют в пользу этого механизма передачи: НР был высеян из фекалий [660], гены *cad-A* и *ige-A* были выявлены в кале инфицированных пациентов, а на основе результатов обследования китайских детей, проведенных в сельской местности [513], и взрослых в Италии [570], указывается на позитивную корреляцию НР-инфекции с вирусным гепатитом А, который, как известно, передаётся фекально-оральным путём [51]. На данный путь передачи хеликобактериоза указывает обнаружение НР в фекалиях детей, живущих в Африке [427]. Однако некоторые авторы отрицают значение фекально-орального пути передачи, исходя из данных экспериментальных работ на животных, в процессе которых не происходило заражение здоровых мышей от инфицированных, хотя фекально-оральный путь имел место в данном случае, так как у этих животных наблюдалась копрофагия [411].

Таким образом, все эти данные согласуются с представлением о НР-инфекции как об антропонозе [139]. Вместе с тем, опубликованы данные, которые не исключают возможности поступления НР из окружающей среды, в частности, из воды: микроорганизм остаётся жизнеспособным в кокковой форме в речной воде в течение года, а вегетативные формы – в течение 10 дней в холодной речной воде [598]. Так в Перу инфицированность населения, проживающего вдоль рек выше, чем в других районах страны [427]. Эпидемиологическими исследованиями доказано, что дети, которые пили воду из цистерн, и употребляли термически необработанные овощи, имели более высокий риск заражения, чем те, которые пили воду из-под крана. Однако высеять данный микроорганизм из воды никогда не удавалось [411]. Если это так, то постулат о принадлежности НР-инфекции к числу антропонозов следует пересмотреть. Но тогда возникает вопрос, а каким же образом столь прихотливый микроб может персистировать в окружающей среде? Одним из ответов на него может быть гипотеза о простейших, как о резервуаре НР [34, 139].

В пользу возможной зоонотической трансмиссии указывают исследования, которые выявили повышенный уровень инфицированности у работников скотобоен, мясоперерабатывающих предприятий и ветеринаров, а также выявления НР у домашних котлов. Моделью изучения путей трансмиссии хеликобактериоза может быть *Helicobacter*

heilmannii. Недавно было установлен повышенный риск инфицирования *Helicobacter heilmannii* у пациентов, которые держали котов, собак, свиней [588]. Опубликованы данные современных исследований, которые признают домашних мух возможным фактором передачи инфекции [400, 498]. Однако эти гипотезы остаются противоречивыми [603].

Интересным является мнение, что инфекция может передаваться гастро-оральным путём через рвотные массы. Слизь в рвотных массах может быть фактором передачи НР. Повышенная частота инфицирования идентичными штаммами бактерий была отмечена у умственно отсталых детей с частым гастро-эзофагальным рефлюксом [666]. Отмечены случаи заражения при желудочных зондированиях плохо обработанными зондами [411], однако при применении современных методов дезинфекции данный путь передачи легко устраняется (например, использование дезсредства «Korsolex plus» фирмы «Боде») [174].

1.3.2 Морфобиохимическая характеристика *Helicobacter pylori*

НР представляют собой грамотрицательные неспорообразующие подвижные бактерии длиной от 2 до 6,5 мкм и шириной 0,5 – 1,5 мкм, S-образной и U-образной формы. Они покрыты гладкой оболочкой [139], имеющие на одном конце 2 – 5 тонких жгутиков длиной 5 – 10 мкм, которые позволяют им передвигаться спиральными движениями в слое слизи, покрывающей СОЖ. Жгутики покрыты чехлами, заканчиваются колбовидными утолщениями. У некоторых штаммов могут быть жгутики без чехлов, а количество их может достигать 6 – 7 [80, 153, 163, 274, 402]. Клеточная стенка состоит из трёхслойной внешней мембраны, прилегающего к ней параплазматического пространства и трёхслойной цитоплазматической мембраны [34, 115].

НР обладают необычайной подвижностью даже в той густой слизи, которая является для них средой обитания. Штаммы, не обладающие подвижностью, оказались менее вирулентными в модельных опытах на порослятах-гнотобионтах. Именно подвижность обеспечивает бактериям выживаемость в кислой среде и способность противостоять перистальтическим волнам в желудке [34, 236]. Кроме подвижности, для укоренения их в организме большое значение имеют хемотаксис (основной хемоаттрактант – мочевины), наличие адгезина, ацидотолерантность и уреазы, которую имеют все штаммы, независимо от вирулентности или происхождения [34, 139].

Вирулентные свойства НР могут быть разделены на несколько групп:

1) структурные и бактериальные факторы (изогнутая «гельдинамическая» форма, жгутики, адгезины, липополисахариды, морфологическая трансформация в кокковидную форму);

2) внеклеточные бактериальные факторы (каталаза, гемолизин, уреазы, глюкосульфатаза, протеазы, фосфолипаза, ингибирующий HCl секрецию протеин, альдегиддегидрогеназа, вакуолизирующий цитотоксин, щелочная фосфатаза, оксидаза, супероксиддисмутаза);

3) индукция, активация или стимуляция клеточных продуктов (индукция фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, активности прокоагулянтов, стимуляция интерлейкинов и фактора некроза опухолей, выработки активного окислительного метаболита, активация цитохрома P 450);

4) индукция аутоиммунных реакций (наличие общих эпитопов со слизистой оболочкой желудка) [34, 347].

Как правило, НР локализируются на поверхности эпителиальной выстилки в толще слизи или под ней и в глубине желудочных ямок [34, 235]. НР покрыты гликокаликсом, в состав которого входят углеводородсодержащие полимеры, необходимые для адгезии НР на поверхности эпителиоцитов [402, 516]. Гликосульфатазная активность НР снижает вязкость слизи, а протеазная и фосфолипазная активность способствует нарушению целостности слоя надэпителиальной слизи [34, 347]. Повреждение муцина и изменение реологических параметров слизи нарушают защитные свойства бикарбонатно-слизистого барьера и способствуют развитию деструктивно-пролиферативных изменений в эпителиоцитах [235]. Изогнутая форма и жгутики также облегчают проникновение НР в слизистую оболочку желудка, к которой микроорганизм обладает тропизмом [34, 347]. Тесный контакт бактерий с поверхностью эпителиоцитов желудка не безразличен для последних. В местах адгезии НР происходит деполимеризация одного из компонентов цитоскелета – микрофиламентов (актиновых нитей), в результате чего поверхность поражённой клетки желудочного эпителия утрачивает свою микроворсинчатую структуру, плазмолемма приподнимается над поверхностью клеток, образуя подобие небольших подставок, или площадок, получивших в литературе название *adherence pedestals* (адгезионные пьедесталы) или «контактные площадки», при этом полностью повторяя контуры бактерии, как бы обволакивая её [235, 347]. Наиболее прочно НР связываются с определённым субстратом на поверхности эпителиоцитов в антруме желудка – с экстрактом глицеролипидов (сульфатированным алкилацил-

глицеролипидом), выполняющим, как полагают, роль специфического рецептора для НР, что объясняет их сродство к пилороантральному отделу СОЖ [402, 534]. В свою очередь, ультраструктура самих НР, адгезированных к повреждённым и интактным эпителиальным клеткам, значительно отличается. Наиболее изменены те из них, которые прикреплены к поверхности альтерированных эпителиоцитов. В этом случае нарушается упорядоченная структура их нуклеоида и в цитоплазме образуются крупные вакуоли, что указывает на расстройство метаболизма в прокариотических клетках. Следовательно, не только бактерии влияют на клетки слизистой желудка, но и сами эпителиоциты с их микроокружением могут повреждать НР [34, 236].

Факторами, повреждающими слизистую оболочку, являются продукты, вырабатываемые НР: цитотоксин (S), реактивный окислительный метаболит, этанол, ацетальдегид, аммиак, высокотоксический лизолецитин (образуется из жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран и лецитина желчи под воздействием фосфолипазы) [34, 347]. Несомненно, повреждают слизистую оболочку желудка стимулированные НР клеточные факторы иммунного ответа, в частности нейтрофильные гранулоциты, миеломоноцитарные клетки, а также лимфоциты, в том числе сенсibilизированные к «кишечному» антигену. Появление этих клеток в участках скопления микробов объясняют хемотаксической реакцией на так называемый вакуольный токсин НР, который и сам является причиной вакуольной дегенерации и гибели клеток [294].

Наиболее благоприятна для роста и размножения НР среда: температура 37-42°C и рН 4,0 – 6,0, но они выживают и при рН 2,0 [34, 402]. Важным условием существования НР является разность рН внутри и снаружи бактерий не менее 1,4 единицы, что формирует электрохимический градиент, необходимый для синтеза молекул АТФ и жизнедеятельности бактерий. Внутри бактериальной клетки рН равно 8-8,4, а снаружи, благодаря уреазной активности, поддерживается в пределах от 4 до 7. Если рН в желудке выше 7, электрохимический градиент не достигает нужной величины, и бактерия прекращает своё существование. Этот механизм может объяснять, почему при атрофии слизистой оболочки бактерии поднимаются в тело желудка, где расположена основная масса париетальных клеток, вырабатывающих кислоту. **Если же кислотность очень низкая, НР поселяется в самих париетальных клетках, поскольку отсутствие кислоты для них.**

Кроме вегетативных спиралевидных форм НР существуют округлые формы, сходные с кокками. Отмечено, что бактериальные клет-

ки стареющих культур утрачивают типичную спиралевидную форму и трансформируются в кокковидную (так называемый 1-й тип). То же наблюдается при неблагоприятных условиях среды обитания (изменение температуры и pH среды, её осмолярности) и назначении антибактериальных средств (2-й тип). Кокковидные формы 2-го типа теряют свою ферментативную активность и репродуктивную способность, у них редуцируется обмен веществ, что создаёт благоприятные условия для их сохранения в кишечнике и во внешней среде, откуда они могут передаваться людям фекально-оральным путём. Попав в подходящие условия, они могут вновь трансформироваться в спиралевидные вегетативные формы НР и вновь колонизировать слизистую оболочку [102, 234, 397, 402, 573]. Чтобы доказать правомерность таких суждений, следует воспользоваться уникальными возможностями, которые предоставляет патология человека. Речь идёт о гетеротопии слизистой оболочки желудка в тонкой (меккелев дивертикул) и толстой кишках. В ряде случаев в этих участках удаётся найти картину «гастрита» и НР [66]. Характерным является то, что все кокковидные формы могут терять свою уреазную активность, поэтому при их диагностике уреазным тестом можно получить ложноотрицательные результаты [34, 115].

НР является микроаэрофильной, оксидаза - и каталазаположительной бактерией. В отличие от большинства *Campylobacter*, НР не восстанавливают нитраты, не гидролизуют гиппураты, устойчивы к действию налидиксовой кислоты и содержит большое количество уреазы [80, 173]. Уреаза расщепляет мочевины, которая входит в состав почти всех продуктов питания, на аммиак и CO_2 [34, 115]. Благодаря этим процессам вокруг бактерий образуется защитное микроокружение в виде облачка ионов аммония, которые связывают H^+ , обеспечивая тем самым защиту от повреждающего действия хлористоводородной кислоты [168, 306, 397, 440]. Помимо уреазы, НР вырабатывают и другие ферменты: цитохромоксидазу, протеазу-муциназу, оксидазу, щелочную фосфатазу, гамма-глутаминтрансферазу, фосфолипазы А и С, эстеразу, декарбоксилазу, аминоксипептидазу, редуктазу, цитопатогенный фермент (гемолизин), а также липид А и цитотоксины. Иными словами, НР имеют практически все ферментные системы, требуемые для полноценного метаболизма в естественных экологических нишах и экспериментальных условиях [34, 236].

Долгое время считалось, что НР не утилизирует углеводы. Однако в дальнейшем выяснилось, что единственный сахар, который НР всё же использует – глюкоза, метаболизм которой осуществляется не только путём гликолиза, но также за счёт окисления, что для микро-

аэрофилов не характерно. Кроме того, у этого микроба обнаружены ферменты гексозомонофосфатного шунта, необходимые для образования нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и таких коферментов, как НАД и НАДФ. Пируват – конечный продукт гликолиза и окислительного пути Энтера-Дудороват, в зависимости от условий культивирования НР, служит источником лактата, ацетата, формиата, этанола, сукцината и аланина. Образование двух последних представляет особый интерес, так как указывает на наличие у НР ферментов цикла Кребса и на участие пирувата в обмене белков. Однако, по-видимому, синтезом аланина, а возможно также аспарагиновой и глутаминовой кислот, дело и ограничивается. Поэтому для роста и размножения НР нуждается в ряде готовых аминокислот, в частности, в аргинине, гистидине, изолейцине, лейцине, метионине, фенилаланине, валине, а иногда и серине. Учитывая ограниченные возможности данного микроорганизма в использовании углеводов, важно подчеркнуть, что готовые аминокислоты требуются НР не только для синтеза белков, но и как основной источник энергии [34, 179].

Подобно другим организмам НР нуждается в железе. Для этой цели он образует сидерохром, обладающий высоким сродством к железу и образующий с ним водорастворимый комплекс. Сидерохром выделяется в окружающую среду, где и происходит захват ионов Fe(II). Затем этот комплекс поступает в клетку. При избытке железа в среде ионы железа откладываются в цитоплазме в виде кристаллов, образуемых ими с белком ферритином (Pfr), причём железо выступает в роли индуктора Ptr. Наоборот, когда железа клетке не хватает, происходит его высвобождение из ферритиновых кристаллов. Для координации всех этих процессов НР обладает регуляторным белком Fur [34, 179].

Особый интерес представляет выделение НР цитотоксинов, которые являются ответственными за разрушение клеток желудочного эпителия. Весьма активными считаются токсины у штаммов, которые в составе наружной мембраны имеют протеин с молекулярной массой 120 kD [34, 163]. Среди других факторов вирулентности рассматривается также липополисахарид, действующее начало которого – липид А, сходен с таковым других грамотрицательных микроорганизмов. Попадая в системный кровоток, токсический липид А вызывает целый ряд неспецифических реакций, развивающихся с участием вторичных мессенджеров (интерлейкинов, опухоленекротизирующего фактора, метаболитов арахидоновой кислоты и т.д.) [34, 236]. НР обладают и ещё одним защитным механизмом – они вырабатывают большое количество интрацеллюлярной каталазы и экстрацеллюлярной супероксид-

дисмутазы [115]. Супероксиддисмутаза, препятствующая фагоцитозу, нейтрализует H_2O_2 в фагоцитарных вакуолях, предохраняя тем самым микроорганизм от действия метаболитов реактивного кислорода [65, 336] Защищает НР от разрушения хлористоводородной кислотой и расположение бактерий под слоем слизи, где рН приближается к нейтральному [184, 402, 567, 644].

Многие исследователи обращают внимание на некоторые ферменты НР, мишенью действия которых являются мембраны эпителиоцитов и слизь, покрывающая слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом главная роль отводится муцину, образующему водонерастворимое покрытие внутренней поверхности желудка, и который в вязкой растворимой форме содержится в его просвете. Защитные свойства слизистой тесно связаны с высокомолекулярными гликопротеинами, обеспечивающими вязкость, высокую адгезивность и формирование водонерастворимых, высокоэластичных гелей. В свою очередь, гель может выполнять свою функцию лишь при постоянном поступлении в него бикарбонатов, выделяющихся эпителием желудка и двенадцатиперстной кишки. Это функциональное образование получило специальное название – «бикарбонатно-слизистый барьер», или «предэпителиальная защита» [34, 236].

НР обладают высокой подвижностью и инвазивностью в слизистых и париетальных клетках, располагаясь параллельно тяжам мукопротеина, преимущественно в области межклеточных контактов эпителиоцитов и в пристеночной слизи. Именно здесь имеются необходимые для НР мочевина, гемин и другие метаболиты, которые подвергаются деструкции под воздействием ферментов, продуцируемых НР, что приводит к разрушению плотных контактов между клетками. Вырабатываемая хеликобактерной инфекцией протеаза (муциназа) оказывает разрушительное действие на гликопротеины желудочной слизи (муцин разрушается до глутамата, аспартата и серина), обуславливая дезинтеграцию её полимерных структур, снижение вязкости слизи, протеолитический разрыв слизистого слоя и ослабление его барьерной функции [100, 163, 297, 303, 340, 354, 402]. Однако некоторые авторы отвергают гипотезу о деградации желудочной слизи у НР-позитивных больных, считая, что вязкость слизи у них достоверно выше, чем у пациентов, излеченных от этой инфекции [402, 579].

Другим ферментом является липаза, объектом действия которой в первую очередь являются фосфолипиды мембран эпителиоцитов. Это может привести к образованию в них дефектов и проникновению в цито-

плазму различных веществ и самих микроорганизмов. Разрушение фосфолипидов может быть 2 типов: ферментативное и связанное с чрезмерным образованием перекисей липидов (перекисное окисление).

Ферментативное разрушение, вызываемое в основном фосфолипазами НР, приводит к повреждению плазмалеммы в одном из её участков. Так, образующаяся фосфолипаза А2 гидролизует эфирные связи жирных кислот, в результате чего выделяются ненасыщенная жирная кислота и лизолецитин, обладающий выраженным мембранотоксическим действием. Другая фосфолипаза – фосфолипаза С - вызывает гидролиз глицерофосфатной связи с образованием диглицерида и фосфорилхолина, которые обладают гемолитической активностью [34, 236].

Выделяемый во время ферментации аммиак угнетает митохондриальное окисление, замедляет клеточную репродукцию и оказывает прямое цитотоксическое действие [231, 264, 340]. НР способствует образованию мощного медиатора воспаления – фактора агрегации тромбоцитов, который вызывает нарушение кровоснабжения, ишемию и эрозию слизистой оболочки [140, 348]. С помощью электронной микроскопии удалось установить три возможных способа контакта НР с СОЖ: наличие их в толще слизи в непосредственном контакте с поверхностью эпителиоцитов, проникновение НР в межклеточные пространства, прикрепление НР к погибающим эпителиальным клеткам. Полагают, что это различные стадии развития патологического процесса, характерные для хронической НР-инфекции. Ультраструктурные изменения поверхностного эпителия наблюдаются также при отсутствии непосредственного контакта с НР, что свидетельствует о своеобразном «дистантном» действии этих микробов на эпителиоциты [402, 464, 477].

Описаны случаи проникновения НР в париетальные клетки желудочных желез. Этому способствует то, что аммиак, окружающий НР, вызывает «париетально-клеточную недостаточность» и транзиторную гипохлоргидрию. Гипохлоргидрию, развивающуюся при хроническом гастрите типа В, можно объяснить проникновением НР во внутриклеточные секреторные каналцы париетальных клеток с последующим воздействием бактерии на органеллы цитоплазмы с помощью различных факторов вирулентности [34, 235]. Эти данные не противоречат известной чувствительности *Helicobacter pylori* к HCl. Дело в том, что париетальные клетки обладают своего рода функциональной мозаичностью: часть их пребывает в активной стадии, часть – в стадии покоя, о чём можно судить по их ультраструктуре. НР находят только в покоя-

щихся клетках, и только в них выявляются дистрофические изменения, в развитии которых основную роль играет не уреазы, а вырабатываемые НР цитотоксины. Эта концепция кажется вполне правдоподобной, хотя и остаётся не совсем понятным, как удаётся НР добраться до таких покоящихся париетальных клеток по просвету железы, мимо активных клеток, вырабатывающих НСІ. По-видимому, НР проходят этот путь, лишённый спасительной для них слизи, под защитой продуктов расщепления мочевины, нейтрализующих НСІ. Кроме того, уреазы, вырабатываемая НР, может повреждать межклеточные контакты, что приводит к обратной диффузии H^+ , кислотность при этом в просвете желез снижается, что позволяет бактерии добраться до покоящейся клетки и укрыться в её канальце [66] (рис. 3).

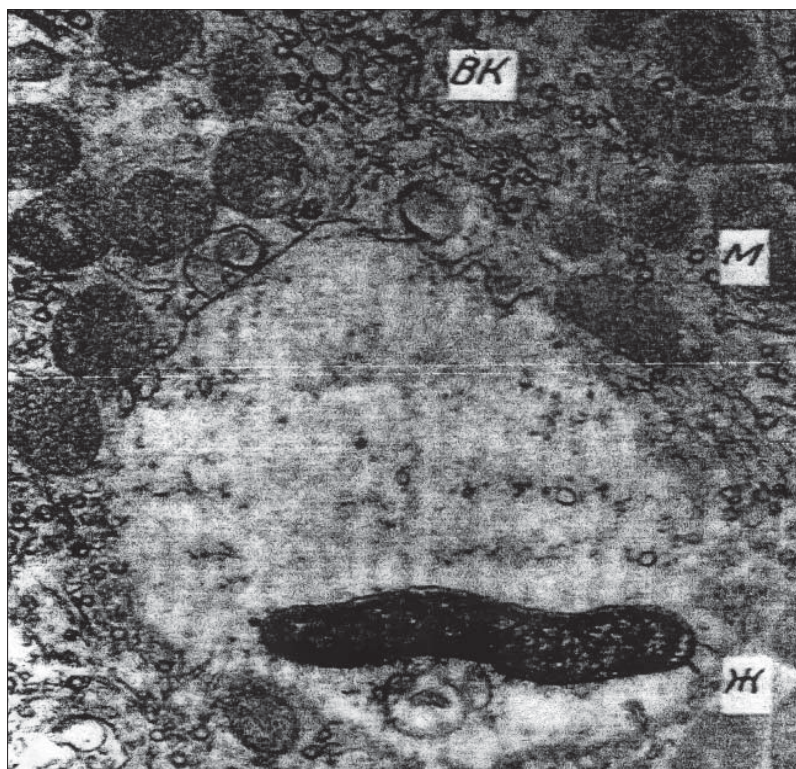


Рис. 3. *Helicobacter pylori* в париетальной клетке. Справа видны жгутики – Ж, митохондрии – М, внутриклеточный каналец – ВК.

Кроме того, НР продуцирует видоспецифический белок, влияющий на специфические рецепторы париетальных клеток и ингибирующий секрецию соляной кислоты [235, 402, 467, 661]. В результате у больных гастритом, вызванным НР, даже если он развивается на фоне синдрома Золлингера-Эллисона (т.е. с чрезвычайно высоким уровнем желудочной секреции), выявляется гипохлоргидрия [34, 235].

Формирование «внутриклеточного депо» НР-инфекции имеет огромное значение для дальнейшего развития заболевания: при первичном тестировании внутриклеточное расположение НР было зафиксировано у 121-го пациента из 321 (37,7%) в 176-ти случаях по разным топографическим зонам желудка: в антральном отделе по большой кривизне – в 15-ти (8,5%), по малой кривизне – в 21-ом (11,9%); в теле желудка по большой кривизне – в 53-х (30,1%), по малой кривизне – в 87-ми (49,5%) случаях, однако это «депо» формируется не только искусственным путём (применение ингибиторов протонной помпы (ИПП)), но и естественным. При анализе причин, которые предшествовали формированию «депо» естественным путём, можно выделить лишь одну причину, которая присутствует в 100% у всех пациентом – психоэмоциональный стресс (таблица 9).

Таблица 9. Причины случаев формирования внутриклеточного «депо» НР-инфекции у больных хроническим хеликобактериозом, выявленных при первичном обследовании (n = 121)

Факторы, способствующие формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции					
Применение ИПП		Применение ИПП на фоне стрессовой ситуации		Стрессовая ситуация без применения ИПП	
Число пациентов	%	Число пациентов	%	Число пациентов	%
8	6,6	39	32,2	74	61,2

При анализе длительности приёма ИПП, приведшего к самостоятельному формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции, было выяснено, что приём данного класса препаратов в среднем составил $14,25 \pm 3,47$ суток.

При анализе длительности приёма ИПП, приведшего к формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции на фоне стрессовой ситуации, было выяснено, что приём данного класса препаратов в среднем составил $16,05 \pm 3,20$ суток. При анализе причин стресса, на фоне которого применялись ИИП, выясняется, что бытовой стресс (взаимо-

отношения в семье, болезнь, смерть близких людей, проблемы с собственным здоровьем) составлял 20 случаев из 39-ти (51,3%); стресс, связанный с характером труда – 11 случаев (28,2%); стресс, связанный с политической обстановкой в стране - 8 случаев (20,5%). Длительность стрессовой ситуации в среднем составила $37,57 \pm 10,27$ мес.

При анализе причин стресса, приведших к формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции без участия лекарственных средств, выясняется, что бытовой стресс (взаимоотношения в семье, болезнь, смерть близких людей, проблемы с собственным здоровьем) составлял 32 случая из 74-х (43,2%); стресс, связанный с характером труда – 23 случая (31,1%); стресс, связанный с политической обстановкой в стране - 14 случаев (18,9%); стресс, связанный с обучением – 4 случая (5,4%); стресс, связанный с лишением свободы (пребывание в тюрьме) – 1 случай (1,4%). Длительность стрессовой ситуации в среднем составила $63,41 \pm 11,92$ мес.

Если механизм проникновения НР-инфекции при применении ИПП связан с их ингибирующим действием на функцию клетки, то механизм формирования «внутриклеточного депо» при стрессовой ситуации, с нашей точки зрения, имеет свои особенности, что связано с функциональным истощением париетальных клеток [350]. Схематически это можно изобразить следующим образом (рис.4).

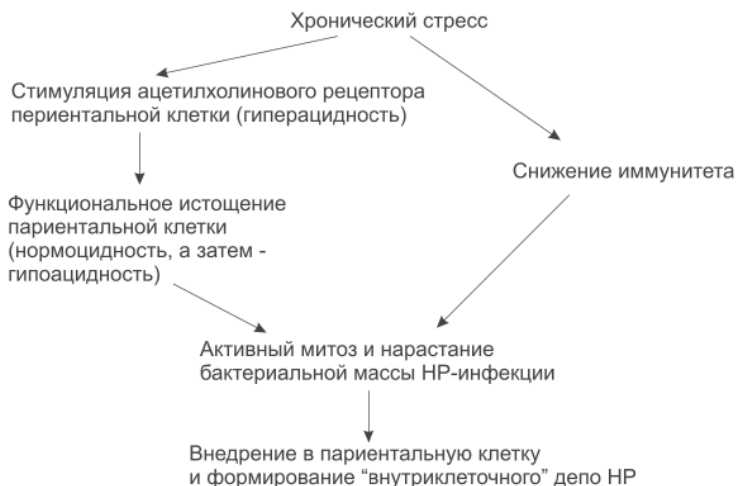


Рис. 4 Схема формирования «внутриклеточного депо» НР-инфекции при стрессовой ситуации.

Данная схема не противоречит знаниям о свойствах НР-инфекции, так как уже доказано, что при очень низких значениях уровня кислотности НР легче проникает внутрь париетальной клетки, а большая бактериальная масса вследствие возросшего объёма выработки аммиака ускоряет этот процесс [34].

В мукоидных клетках бактерии разрушают гранулы муцина и плотные межклеточные контакты, проникают в цитоплазму и вскоре оказываются в составе вторичных лизосом. Нередко обнаруживаются признаки вакуольной дистрофии и отёк, а в поздних стадиях – некроз и слущивание клеток. В случае деструкции плазмолеммы мукоцитов гранулы слизи выявляются лежащими среди клеток эпителия и бактерий, при этом гранулы напоминают коккоподобную флору [34, 235].

Главные (зимогенные) клетки, секретирующие пепсиноген, также вовлекаются в процесс при гастропатогенном действии НР, что было установлено в клинике и эксперименте. У больных повышается содержание пепсиногена, а при ультраструктурном изучении биоптатов в главных клетках наблюдаются признаки их высокой секреторной активности. Проведение антихеликобактерной терапии приводило к санации и снижению концентрации пепсиногена до нормальных величин. Стимулирующее влияние НР на секрецию главных клеток было доказано и в опытах *in vitro*. Считают, что это может быть связано с увеличением массы самих клеток, усилением их функции и повышением проницаемости мембран [34, 235].

Изменение проницаемости мембран при хроническом гастрите, по-видимому, способствует не только внутриэпителиальному проникновению бактерий, но и дальнейшему продвижению их в направлении базальной мембраны. Ещё недавно считалось, что НР не могут проникать в подэпителиальное пространство, однако в ряде публикаций описывается феномен присутствия отдельных бактерий и их небольших скоплений в собственной пластинке СОЖ, а не только в компартменте «слизь – эпителий» [235, 402, 433].

НР инфекция способна инактивировать лизоцим и интерцид (бактерицидный компонент человеческого лейкоцитарного интерферона). Уже определена экспрессия и пенетрантность антилизоцимной (АЛА) и антиинтерцидной активностей. Широкое распространение АЛА среди клинических изолянтов хеликобактерий, а также связь с воспалительными изменениями в биоптатах подтверждает ведущую роль этого микроорганизма в патогенезе поражений слизистой оболочки желудка [134].

НР активно влияет на продолжительность жизни клеток. В на-

стоящее время сложилось представление о том, что в любой клетке многоклеточного организма заложена определённая генетическая программа, обуславливающая её естественную гибель. Открытие феномена самоликвидации клеток животных и человека сопоставимо с такими открытиями биологической науки, как, например, открытие клеточного цикла. Оно позволило по-новому взглянуть на механизмы поддержания клеточного гомеостаза не только в различные периоды онтогенеза, но и во время развития многих патологических состояний. Феномен самоликвидации клеток получил название «апоптоз» (J.Kerr et al., 1972) [34]. Термин «апоптоз» – неологизм, образованный соединением двух греческих слов и соответствует выражению «осенний листопад» [68, 167]. Динамика изменений клеток при апоптозе в настоящее время изучена достаточно подробно. Вначале происходит конденсация хроматина у ядерной мембраны, затем наступает разрушение ДНК между нуклеосомами, фрагментация ядер, и клетка распадается на своеобразные апоптозные тельца, содержащие частицы хроматина и конденсированные, но сохранённые органеллы. Дальнейшая судьба их известна: они либо выталкиваются на поверхность слизистой оболочки, либо захватываются макрофагами (профессиональными фагоцитами) или полупрофессионалами – соседними эпителиальными клетками [167, 618].

Апоптозу принадлежит важнейшая роль и в норме, и в патологии. Прежде всего это эмбриогенез, при котором клеток производится намного больше, чем потребуется. Давно известно, что «лишние» клетки погибают, происходит это путём апоптоза, который включает биологические часы (программированная смерть клеток) и этим осуществляется ремоделирование тканей. Хорошо известно, что во всех слизистых оболочках, в том числе и в слизистой оболочке желудка, идёт активное обновление клеток. Достаточно сказать, что в желудке каждую минуту погибает около полумиллиона эпителиоцитов и столько же приходит им на смену. Образуются они в особых герминативных зонах, где в клетках активно синтезируется ДНК, делятся, мигрируют по направлению к поверхности, а также вглубь желез, подвергаясь при этом дифференциации. Ещё недавно считалось, что клетки, завершив свой жизненный путь, отторгаются. Сейчас известно, что значительная часть клеток погибает на месте путём апоптоза [167, 510]. В норме сохраняется равновесие между новообразованием клеток (митоз) и гибелью их путём апоптоза. Преобладание (относительное или абсолютное) апоптоза над митозом приводит к атрофии. Недостаточность апоптоза служит причиной гиперплазии и даже злокачественного роста [34, 167, 530].

HP усиливает пролиферацию эпителия желудка. При хеликобак-

терном гастрите возрастает количество меченых клеток, расширяется пролиферативный компартмент. За счёт этого эпителиоциты не успевают дифференцироваться и на месте зрелых специализированных клеток оказываются молодые, не способные вырабатывать соляную кислоту и пепсиноген. В этом сущность морфогенеза хронического гастрита [34, 167].

В нормальном желудке апоптозный индекс около 3%, при хеликобактерном гастрите он резко возрастает, при этом апоптозы видны не только на поверхности валиков, но и по всей длине желез. После эрадикации апоптозный индекс снижается до нормальных значений. НР могут индуцировать апоптоз по меньшей мере тремя путями. 1. Недавно было установлено, что введение в желудок крыс липополисахаридов НР резко – больше чем в 100 раз – усиливает апоптозную активность желудочного эпителия. 2. Апоптоз может индуцировать аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой НР. 3. НР сложным, но уже достаточно изученным путём вызывает лейкоцитарную инфильтрацию эпителия. Вырабатываемые лейкоцитами активные метаболиты кислорода и окислы азота – хорошо известные причины апоптоза [34, 167, 509].

1.3.3 Экспериментально-клинические исследования роли *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни

Основные данные по изучению этиологии и патогенеза язвенной болезни в значительной степени получены в экспериментальных исследованиях. При этом определяющим являлось создание экспериментальной модели ЯБ. При экспериментальном изучении язвенного процесса на животных язвенные дефекты получают различными способами: механическим, термическим, химическим, стрессорным [101, 160, 284, 311].

Одним из механических способов моделирования язвенного процесса в желудке является воспроизведение язвы анастомоза по следующей методике: под внутрибрюшинным нембутаноловым наркозом (50 мг/кг) производится лапаротомия; на уровне пилорического сфинктера двенадцатиперстную кишку отделяют от желудка и культю ушивают; на расстоянии 3 - 5 см дистальнее ушитой культы двенадцатиперстной кишки пересекают тощую кишку, проксимальный конец которой анастомозируют с желудком на границе тело - антральный отдел конец в бок,

а дистальный - с желудком конец в конец. Другим механическим способом моделирования язвы является воспроизведение язвы анастомоза после резекции желудка по Бильрот I [34, 160].

Заживление пострезекционной раны желудка – сложный и много-стадийный процесс. Причем из-за повторного травмирования слизистой оболочки желудка при отторжении хирургических швов создаются условия для хронизации процесса. Кроме того, резекция желудка приводит к нарушению метаболизма в органах и тканях, что создает неблагоприятные условия для регенерации. Другой интересной особенностью этой модели является возможность изучения заживления ран желудка при отсутствии или резком снижении влияния на этот процесс агрессивных факторов желудочного сока (при резекции по Бильрот I удаляется кислото- и пепсин продуцирующая зона желудка). При гистологическом изучении язв через 1-2,5 мес. после операции обнаруживается обширный дефект слизистой оболочки с широкими очагами фибриноидного некроза разной глубины, проникающими в рубцовую ткань, возникающую на месте грануляционной; мышечная оболочка в этом месте замещена рубцом. При исследовании слизистой оболочки обнаруживается гастрит с энтеролизацией [160, 377].

К механическим способам моделирования язвенной болезни относятся и моделирование по Шею. Модель язвообразования по Шею подразумевает перевязку пилорического отдела желудка у крыс, которым за 7 дней до этого удалили подчелюстные и подъязычные слюнные железы. Через сутки после наложения лигатуры на пилорус крыс декапотируют под поверхностным эфирным наркозом и извлекают для изучения препараты желудков. Считается, что при этой модели наблюдается дисбаланс между факторами защиты и аутоагрессии, и, как следствие, резкое увеличение степени повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки собственными аутоагрессивными факторами, в первую очередь, высокой агрессивностью желудочного сока, увеличением его количества из-за задержки в желудке после перевязки пилорического отдела. При этой модели эрозивно-язвенные поражения желудка различной степени выраженности (от эрозий до тяжёлых прободных язв) выявляются у всех крыс в 100% случаев (в среднем, у каждой крысы наблюдается 1-2 прободные язвы [224].

Из термических способов известен способ воспроизведения язвенного дефекта путём глубокого, до температуры жидкого азота (- 196°C), охлаждения ограниченного участка стенки желудка. Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина производят верхнесрединную ла-

паротомию, после чего желудок выводят в операционную рану. Специальное устройство, предварительно выдержанное в течение 2-3 мин в жидком азоте, плотно прижимают к серозной оболочке желудка в избранном месте, в результате чего происходит быстрое и глубокое замораживание стенки желудка. Для последующего формирования язвы желудка у подопытных животных (кроликов) достаточно воздействия холода в течение 10-15 секунд при диаметре устройства 10 мм и толщине 2 мм. После аппликации устройство легко отделяется от серозной оболочки желудка в результате его естественного нагревания окружающим воздухом и тепловым излучением животного. Зона криогенной аппликации стенки желудка представляет собой участок округлой формы, белесоватого цвета. Через 30 - 40 с участок оттаивает и в нём развивается выраженная сосудистая реакция: гиперемия и видимое расширение капилляров. Через 5-6 ч на слизистой оболочке желудка появляются гемморрагии в зоне аппликации. Через 12 - 18 ч здесь же начинает определяться чётко ограниченный округлый участок некроза с образованием язвы. Уже на 4 - 5-е сутки язвенный дефект макроскопически напоминает картину хронической язвы желудка у человека: дно язвы покрыто фибрином, края подрыты, имеются выраженный воспалительный вал и воспалительные изменения в слизистой оболочке периульцерозной зоны. На 15 сутки воспалительный вал значительно уменьшается, язва приобретает конусообразный вид с глубоким дном и подрытыми краями, к серозной оболочке подплавается сальник. Важно отметить, что при данной методике формирования язвы протекает активно и быстро, морфологическая картина язвы практически соответствует хронической язве желудка у человека, наблюдаются симптомы, характерные для язвенной болезни: снижение аппетита у животных, уменьшение массы тела, усиление моторно-эвакуаторной функции желудка [34, 101].

Существует множество химических способов моделирования язвенного процесса. Одним из таких способов является резерпин-бутадионовая модель. При этой модели ведущим патогенетическим звеном в возникновении язв является снижение защитных свойств слизистой, наблюдается значительное угнетение образования простагландинов в стенке желудка, в результате чего резистентность слизистой снижается. Методика заключается в введении подопытным крысам внутрибрюшинно бутадиона (100 мг/кг) и резерпина (2 мг/кг) в течение 3 дней. Гистологически при введении данных препаратов находят язвенно-деструктивное поражение слизистой оболочки желудка в виде точечных образований размером от 0,5x1 до 2x3 мм, заполненных кровью, также выявляется некроз ворсинок, резкое полнокровие и отек

слизистого и подслизистого слоев, выход форменных элементов крови в периваскулярные пространства. Через 7 суток обнаруживается резкая деструкция всей слизистой оболочки с некротическим распадом ее железистых элементов; стенки желудка отечны, инфильтрированы лейкоцитами. На 20-е сутки у некоторых животных сохраняются отдельные эрозии и гиперемия слизистой оболочки, у большинства же отмечается полное заживление [34, 284].

Однако наиболее популярной из химических способов моделирования язвенного процесса является ацетатная модель. В 1969 г. Такаги и соавторами [34, 284] был предложен метод получения хронической язвы желудка у крыс введением 0,05 мл 10 и 30% уксусной кислоты в подсерозный слой желудка после предварительной лапаротомии. Согласно их данным, язва легко воспроизводится, морфологически напоминает язву желудка у человека и сохраняется в течение 60-200 суток. Однако на месте введения растворов уксусной кислоты такой концентрации возможна перфорация. В 1971 году Окабе модифицировал данную методику, сделав ее простой и надёжной [34, 160]. Данная модификация позволяет получать у различных видов животных хронический язвенный дефект стенки желудка и кишечника нужной локализации и площади: ледяная уксусная кислота наносится на серозную оболочку органа через кольцо с нужным внутренним диаметром на 30 сек.

Язвы, возникающие в результате воздействия уксусной кислоты, имеют округлую или овальную форму, ровные края. Дно их покрыто некротическими массами и пищевыми остатками. Несмотря на то, что толщина слизистой оболочки желудка у крыс в норме равна в среднем 1 мм, глубина язв достигает за счет воспалительной инфильтрации и отека слизистой оболочки 2-2,5 мм. Наибольшие размеры язв отмечаются на 14-е сутки, затем происходит постепенное уменьшение язвенного дефекта и к 50-м суткам наступает полное восстановление всех слоев желудочной стенки. Микроскопически на 7 - 14 сутки отмечается вовлечение в язвенный процесс всех слоев желудочной стенки: наблюдается серозная экссудация и лейкоцитарная инфильтрация слизистого, подслизистого и мышечного слоев желудка вблизи язвы. К 40-м суткам воспалительная реакция постепенно уменьшается, а к 50-м суткам происходит уменьшение язвенного дефекта за счёт пролиферации соединительной ткани из основания язвы [34, 284].

Существенным недостатком экспериментальных моделей ЯБ при механическом, термическом и химическом повреждении слизистой

оболочки желудка является то, что эти модели позволяют изучать последующий этап язвенного процесса – заживление, но не механизм возникновения у человека.

Более близки к клинике модели, где язва развивается по механизму стрессорных поражений. Существует несколько основных стрессорных моделей. Одним из способов моделирования язвенных поражений слизистой оболочки желудка у крыс является модель иммобилизационно-иммерсионного эмоционального стресса. В течение 24 часов до эксперимента крыс лишают пищи при свободном доступе к воде. Подопытных животных иммобилизируют в пластиковых пеналах длиной 16,5 см и внутренним диаметром 5,5 см. В таком положении животных погружают в воду (23°C) на 2 часа, после чего вновь перемещают их на 2 часа в обычные клетки. По истечению указанного времени крыс декапотируют и вскрывают [34, 311].

Существуют и другие модели получения стрессовых язв. Суть одной из методик заключается в том, что крыс помещают на 24 ч. в специальный станок в вертикальном положении на спине вниз головой. После окончания эксперимента крыс декапотируют под эфирным наркозом, затем извлекают препараты желудков для морфологического и гистологического исследования [223]. Сравнительная характеристика данных, полученных при моделировании язв с использованием трёх широко применяемых моделей – по Шею, резерпин-бутадионовой и иммобилизационно-стрессовой (с фиксацией крыс на спине вниз головой), представлена в таблице 10.

Таблица 10. Сравнительные данные, полученные при моделировании экспериментальной язвы желудка с помощью трех различных моделей (n = 90).

№	Показатель	Модели		
		по Шею	резерпинбутадионовая	иммобилизационная стрессовая
1.	Общее количество крыс	30	30	30
2.	Количество крыс с язвами	30	30	30
3.	% крыс с язвами	100	100	100
4.	Общее количество язв	902	388	1011
5.	Степень изъязвления	29,4 ± 0,6	11,2 ± 0,7	33,8 ± 0,65
6.	Площадь изъязвления на 1 крысу	47,0 ± 0,9 p < 0,001	28,8 ± 1,0 p < 0,001	36,5 ± 0,74 p < 0,001
7.	Индекс Паулса	29,4	11,2	33,8
8.	Количество прободных язв на 1 крысу	1,5 ± 0,2	1,60 ± 0,3	1,5 ± 0,25

При резерпин-бутадионовой модели, также как и при модели по Шею и иммобилизационно-стрессовой модели, язвы наблюдались в 100% случаев, однако количество язв было в 2,3 и 2,6 раза меньше. Необходимо отметить, что, несмотря на значительно меньшее количество язв, полученных при моделировании с использованием резерпин-бутадионовой модели, общее количество прободных язв и количество прободных язв на 1 крысу практически было идентично количеству язв, получаемых при модели по Шею и иммобилизационно-стрессовой модели (Гойдык В.С., 2007).

При гистологическом исследовании тканей желудка при всех видах моделирования выявлялись отёк слизистой оболочки, кровоточащие язвы, множественные эрозии желудка. Эрозивное поражение характеризовалось некрозом и отторжением поверхностного эпителия, расстройством кровообращения в виде полнокровия капилляров ворсин и сосудов. При более глубоком поражении наблюдался интерстициальный отёк, некроз слизистой, проникающий до мышечной оболочки желудка. Дно язв было покрыто некротическим детритом, в нём выявлялись одиночные лейкоциты. Отмечались явления стаза в капиллярах, периваскулярный отёк, периваскулярные кровоизлияния. В интерстиции определялся отёк коллагеновых волокон. Регистрировались также прободные язвы, проникающие через все слои стенки желудка. Результаты гистологических исследований представлены на рисунках 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11.

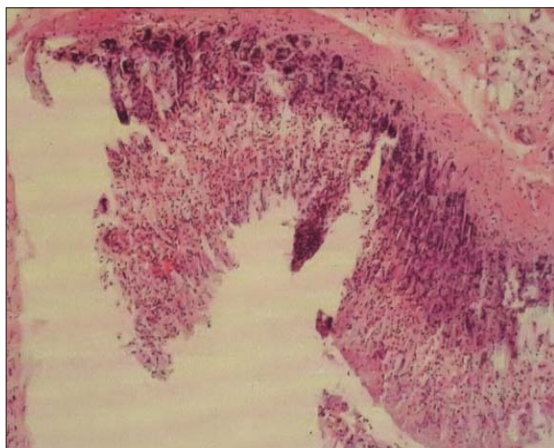


Рис.5. Эрозивное поражение слизистой оболочки желудка. Модель по Шею. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 250.

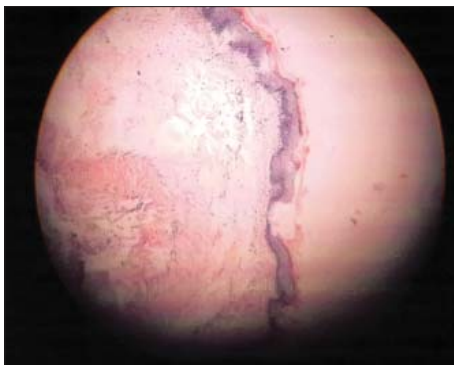


Рис.6. Прободная язва слизистой оболочки желудка. Модель по Шею. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 250.

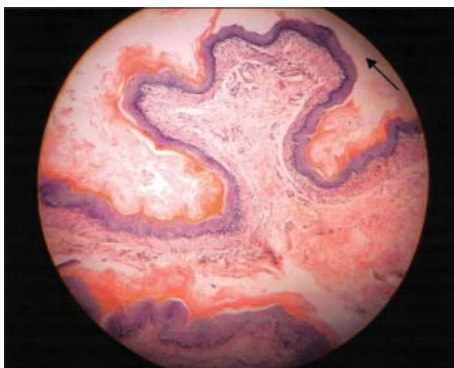


Рис.7. Язвы слизистой оболочки желудка. Резерпин – бутадиионовая модель. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 250.

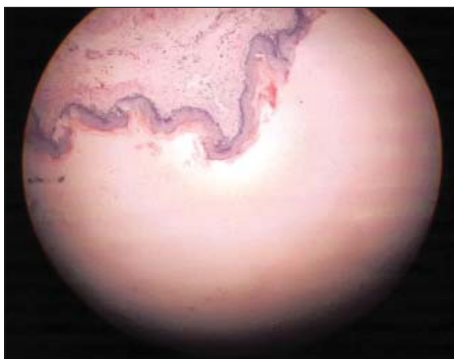


Рис.8. Множественные эрозии слизистой. Резерпин – бутадиионовая модель. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 250.

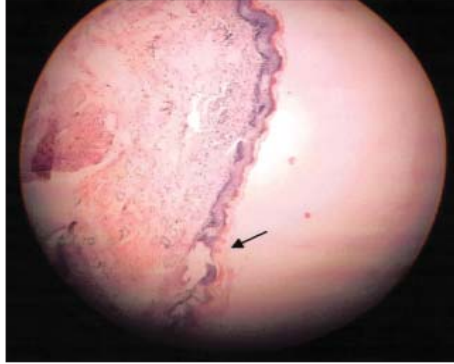


Рис.9. Прободная язва слизистой оболочки желудка. Резерпин – бутадионовая модель. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x 250.

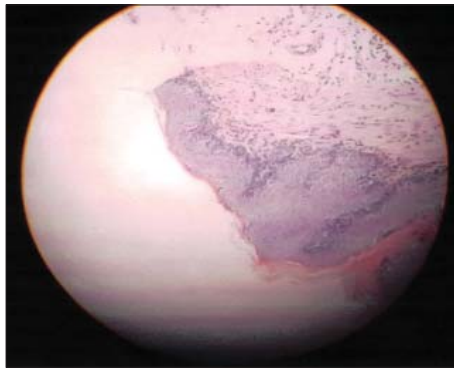


Рис. 10. Эрозия слизистой оболочки. Иммунизационно – стрессовая модель. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x 200.

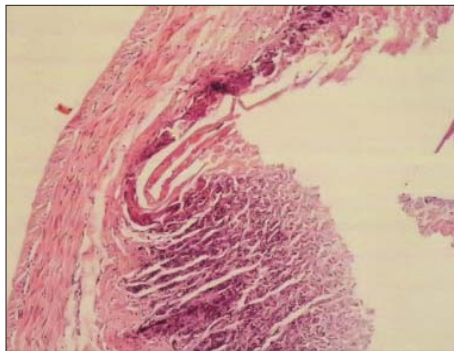


Рис. 11. Язвы слизистой оболочки желудка. Иммунизационно – стрессовая модель. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x 250.

Кроме изучения морфологического и гистологического состояния слизистой оболочки, были изучены показатели желудочного сока у крыс. Считается, что одними из наиболее значимых повреждающих факторов, которые могут вызвать дефекты слизистой оболочки желудка, являются количество и агрессивные свойства желудочного сока. Нами проведено определение количества желудочного сока у здоровых животных (интактная группа), а также у животных при моделировании с использованием трех моделей. Результаты данной работы представлены в таблице 11.

Таблица 11. Изменение показателей желудочного сока у крыс при экспериментальном моделировании язвенной болезни ($n = 90$).

№	Показатель	Интактная группа М ± м	Модели		
			по Шюю М ± м	резерпинбутадионовая М ± м	иммобилизационная стрессовая М ± м
1.	Свободная	49,97 ± 4,10	47,14 ± 3,01	46,88 ± 3,12	51,64 ± 8,17
2.	Общая кислотность	88,02 ± 5,43	85,42 ± 6,83	86,35 ± 7,43	69,88 ± 8,76 $p < 0.05$
3.	Уср., мл	10,11 ± 0,95	8,81 ± 0,75	12,31 ± 1,1	11,34 ± 1,3

Было выяснено, что у крыс с экспериментальной моделью по Шюю общее количество желудочного сока имеет четкую тенденцию к уменьшению. А если учесть, что средние величины свободной и общей кислотности были также ниже, чем в контроле, хотя и недостоверно, то общее количество кислот в желудке было снижено. Это особенно интересно, ибо в этом случае количество и агрессивные свойства желудочного сока не могут быть основными факторами агрессии при формировании механизмов повреждения слизистой оболочки желудка. Хотя, казалось бы, перевязка желудка в пилорической части могла обусловить застой кислого содержимого в желудке, и в результате большой экспозиции агрессивный желудочный сок должен был повредить слизистую. Однако и в двух других моделях не было отмечено проявлений гиперсекреции желудочного сока. Причем не было выявлено и увеличения секреции общей и свободной кислоты при резерпин-бутадионовой модели, а при иммобилизационно-стрессовой было зарегистрировано даже достоверное уменьшение общей кислотности желудочного сока.

Таким образом, нами было зарегистрировано значительное несоответствие между практически неизменной секрецией желудочного сока и его агрессивных компонентов и тяжелым поражением слизистой желудка при всех трех моделях. Полученные результаты еще раз под-

тверждают справедливость «весов» Шюа о том, что именно соотношение механизмов повреждения и защиты предопределяет развитие язвенного процесса. Учитывая тот факт, что у всех экспериментальных животных развились множественные язвы (от мелкоочечных до прободных), можно утверждать, что при всех используемых моделях ведущим в механизме язвообразования является нарушение резистентности слизистой желудка. Причем, если это является общепризнанным для резерпин-бутадионовой и иммобилизационно - стрессовой моделей, то неожиданным оказалось, что и при моделировании язвы желудка по Шюа этот механизм также оказался ведущим.

Полученные данные позволяют считать основой дисбаланса защиты и повреждения именно угнетение механизмов защиты, что открывает перспективу для дальнейших исследований в этом направлении (Гойдык В.С., 2007).

Несмотря на то, что применяющиеся экспериментальные модели позволили изучить многие звенья патогенеза и являются основой для тестирования, исследования механизмов и эффективности противоязвенных препаратов, следует сказать, что в существующих моделях по данным современной литературы не отражено участие НР-инфекции в возникновении язвенной болезни.

Экспериментальная работа по дальнейшему изучению этиологии и патогенеза ЯБ, проведенная нами, была посвящена изучению характера повреждений слизистой и роли в этом НР-инфекции. Учитывая существование концепции стрессорного генеза язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью, для проведения данной работы была выбрана иммобилизационно – стрессовая модель, как наиболее приемлемая для человека. [34, 116]. Работа была проведена на 50 белых крысах линии Вистар в возрасте от 3,5 до 5 месяцев. Крыс мужского пола было 10, женского – 40. Стресс вызывался путем 12-часовой иммобилизации животных в вертикальном положении на спине вверх головой. После иммобилизации животных декапитировали под эфирным наркозом. Желудки вскрывались по малой кривизне, слизистая оболочка подлежала макроскопическому исследованию (подсчитывалось количество дефектов, их форма, размер и локализация). Биоптаты весом 25-30 мг слизистой антрального отдела и тела желудка, а также двенадцатиперстной кишки подлежали двойному тестированию на НР-инфекцию: бактериоскопический метод и тест на уреазную активность [19, 34, 43]. Гистологическое исследование биоптатов проводилось по общепринятой методике.

Данные по динамическому наблюдению за поведением экспериментальной группы крыс представлены в таблице 12.

Таблица 12. *Время напряжения мышц передней брюшной стенки у крыс экспериментальной группы (n = 25).*

Время активности животных (в минутах)	Возраст крыс			
	3,5 мес.		5 мес.	
	количество	%	количество	%
до 30	7	28	-	-
от 31 до 60	1	4	2	8
от 61 до 90	2	8	7	28
от 91 до 120	-	-	4	16
свыше 120	-	-	2	8

При анализе полученных данных видно, что достоверно ($p < 0,001$) более длительное активное напряжение мышц передней брюшной стенки и лап с целью освобождения от пут производили крысы возраста 5 месяцев ($90,30 \pm 8,21$ мин), чем крысы возраста 3,5 месяца ($34,00 \pm 5,65$ мин), что объясняется более развитой мускулатурой и выносливостью более взрослых животных.

Результаты макроскопических исследований слизистой представлены в таблицах 13, 14 и изображены на рисунках 12, 13.

Таблица 13. *Места локализации и количество поражений слизистой у экспериментальной группы крыс (n = 25).*

Группа	Отделы желудочно-кишечного тракта							
	12-ти перстная кишка		Антральный отдел желудка		Тело и кардинальный отдел желудка		Дно желудка	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
1. Контрольная группа	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Экспериментальная группа	-	-	-	-	25	100	-	-



Рис.12 Слизистая тела и кардиального отдела желудка контрольной группы крыс. Макропрепарат.



Рис.13 Слизистая тела и кардиального отдела желудка экспериментальной группы крыс. Макропрепарат.

Таблица 14. *Формы, размеры и локализация поражений слизистой по отделам желудка у крыс экспериментальной группы (n = 25)*

Форма поражения	Зоны поражения					
	Нижняя треть тела желудка		Средняя треть тела желудка		Верхняя треть тела и кардинальный отдел желудка	
	среднее кол-во	средние р-ры (в мм) M ± m	среднее кол-во	средние р-ры (в мм) M ± m	среднее кол-во	средние р-ры (в мм) M ± m
1. Точечные	3,28	0,56 ± 0,01	3,68	0,60 ± 0,01	3,76	0,58 ± 0,01
2. Линейные	0,36	1,77 ± 0,84 x 0,38 ± 0,01	1,20	2,37 ± 0,18 x 0,48 ± 0,01	2,88	3,48 ± 0,17 x 0,69 ± 0,01

При анализе полученных данных установлено, что все поражения локализовались в теле и кардинальном отделе желудка (в 100% случаев), в то время как в двенадцатиперстной кишке, антральном отделе желудка и в области дна желудка в 100% случаев повреждений выявлено не было. Среди отделов желудка достоверно преобладали повреждения в верхней трети тела и кардинальном отделе в виде линейных разрывов слизистой оболочки как по количеству, так и по размерам ($p < 0,001$). Точечные повреждения слизистой не имели достоверного преобладания как по количеству, так и по размерам в каком-либо из отделов желудка ($p > 0,5$). То, что нарушения слизистой у подопытных животных являются острыми повреждениями, а не хроническими язвенными поражениями, подтверждали данные гистологических исследований, представленные в таблице 15.

Таблица 15. *Данные гистологических исследований слизистой у крыс контрольной и экспериментальной групп (n = 50).*

Отделы желудочно-кишечного тракта	Группы					
	Контрольная			Экспериментальная		
	слизистая обычного строения	хроническое воспаление слизистой	острое повреждение слизистой	слизистая обычного строения	хроническое воспаление слизистой	острое повреждение слизистой
1. 12-ти перстная кишка	25	-	-	25	-	-
2. Антральный отдел желудка	25	-	-	25	-	-
3. Тело и кардинальный отдел желудка	25	-	-	-	-	25

При анализе полученных данных нами был сделан вывод, что в основе дефектов слизистой у подопытных животных лежит не длительный хронический процесс, а острое повреждение слизистой. Данные повреждения возникали на фоне нормальной слизистой без признаков хронического воспаления и являлись прямым следствием 12-ти часовой иммобилизации.

При гистологическом исследовании материала экспериментальной группы были выявлены два типа повреждений: точечные кровоизлияния в слизистую и острые разрывы слизистой желудка. Если повреждения слизистой оболочки желудка первого типа (точечные кровоизлияния) можно объяснить нарушением микроциркуляции и проницаемости капилляров, связанного с иммобилизационным стрессом, то повреждения второго типа (острые разрывы) напрямую связаны с поведением животных во время проведения эксперимента (рисунки 14, 15).

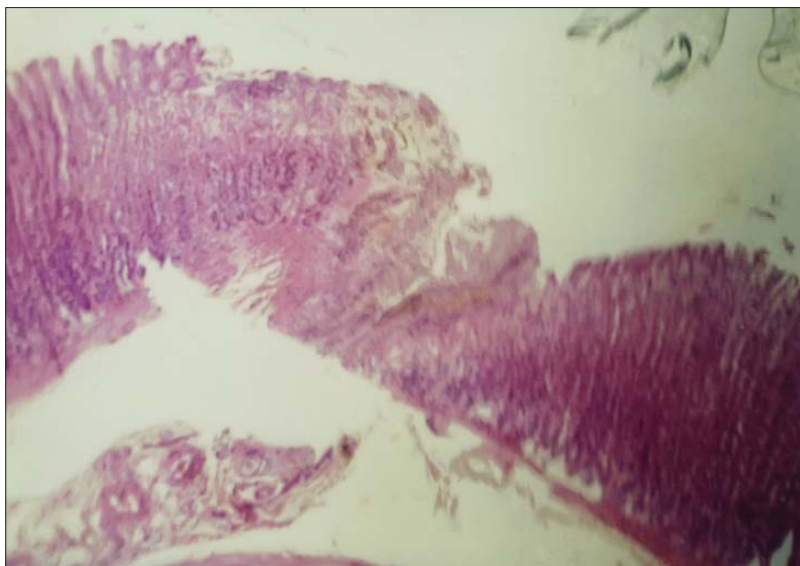


Рис.14. Разрыв слизистой оболочки желудка у экспериментальной группы крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x 80.

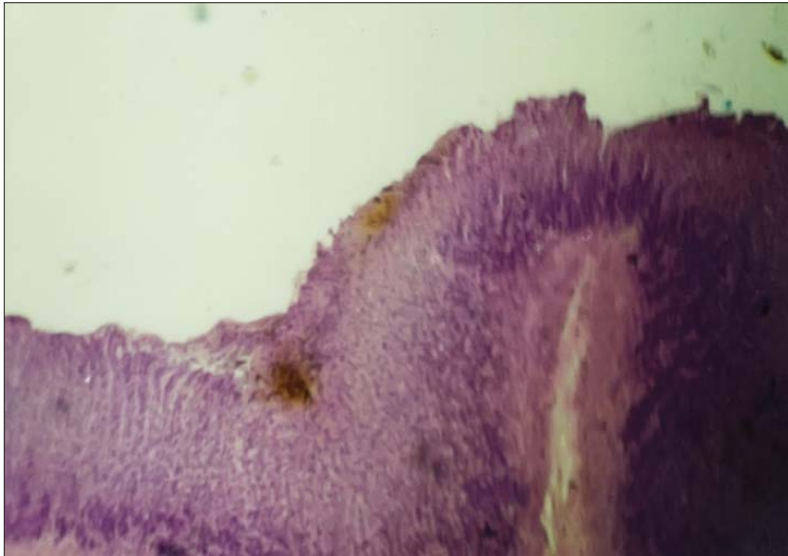


Рис.15. Кровоизлияния в слизистую оболочку желудка у экспериментальной группы крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: х 80.

Учитывая данные динамического наблюдения за подопытными животными при проведении эксперимента, вследствие которого выявлена общая закономерность в поведении крыс – периодическое резкое напряжение мышц передней брюшной стенки с целью освобождения от пут – был сделан вывод, что в основе механизма повреждения слизистой второго типа у животных лежит та же причина, что и у людей при возникновении синдрома Маллори-Вейсса – резкое повышение внутрижелудочного давления. Это подтверждалось достоверным ($p < 0,001$) преобладанием как по количеству, так и по размерам повреждений слизистой оболочки желудка у крыс в возрасте 5 месяцев по сравнению с 3,5-месячными животными.

Для выяснения возможной роли НР-инфекции в этиологии и патогенезе повреждений слизистой у крыс при проведении экспериментальной работы нами проводились исследования на наличие НР. Результаты исследований представлены в таблице 16.

Таблица 16. Данные исследований слизистой на НР-инфекцию у крыс контрольной и экспериментальной групп (n = 50).

Отделы желудочно-кишечного тракта	Группы							
	Контрольная				Экспериментальная			
	тест на уреазную активность		бактериоскопический метод		тест на уреазную активность		бактериоскопический метод	
	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный
1. 12-ти перстная кишка	25	-	-	25	1	24	-	25
2. Антральный отдел желудка	25	-	-	25	2	23	-	25
3. Тело желудка	-	25	-	25	-	25	-	25

Полученные результаты объяснимы исходя из данных о динамике развития пищеварительного процесса. Ложно положительные реакции при тестировании на уреазную активность у 3-х крыс экспериментальной и у всех 25-ти крыс контрольной групп объясняются тем, что забой животных проводился в фазу активного пищеварения, что подтверждалось наличием пищевых масс в полости желудка и 12-ти перстной кишки. Пища стимулировала выработку бикарбонатов пилорических желез антрального отдела желудка и секрета бруннеровых желез 12-ти перстной кишки, имеющих слабо щелочную pH. Помещение биопатов слизистой из этих отделов желудочно-кишечного тракта в среду Закса в активную фазу пищеварения привело к защелачиванию среды за счет продолжавшейся секреции желез, а следовательно, и к ложно положительным реакциям. Это подтверждалось проведением параллельно бактериоскопического метода определения НР-инфекции: ни в одном из отделов желудочно-кишечного тракта, где проводились исследования, как в контрольной, так и в экспериментальной группах, хеликобактерная инфекция выявлена не была [21, 34].

Вместе с тем, изучение этиологии и патогенеза ЯБ у животных, с нашей точки зрения, не является вполне адекватным, так как, во-первых: крысы анатомически не имеют жёлчного пузыря, т. е. желчевыводящая система данного вида лабораторных животных разительно отличается от человеческой, в то время как дисфункция жёлчного пузыря при определённых условиях может существенно повлиять на развитие НР-инфекции на слизистой желудка (вследствии формирования дуоденогастрального рефлюкса) [27, 36, 431]; во-вторых: лабораторные крысы – альбиносы, а, следовательно, в их организме имеется дефицит меланина, что свидетельствует о слабости системы антиоксидантной защиты; в-третьих: короткий срок жизни животного не позволяет отсле-

дить развитие стадийности хронического гастрита типа В; в-четвёртых: как было выяснено при проведении наших исследований, лабораторные крысы в обычных условиях не имеют НР-инфекции на слизистой желудка. Кроме того, имеются факторы, которые активно влияют на развитие патологического процесса, но связанные с социальной жизнью человека (служба в армии, профессиональные вредности, особенности взаимоотношений в семье и т.д.) [11, 32, 35], что обосновало необходимость изучения роли хеликобактерной инфекции в этиологии и патогенезе язвенной болезни на клиническом материале.

Было проведено изучение роли хеликобактерной инфекции в этиологии и патогенезе язвенной болезни на примере обследования 80 больных ЯБДПК. Все больные были распределены по 4 группам, каждая из которых получала лечение, которое имело язвозаживляющий эффект: 20 лиц, которые получали комбинированное антибактериальное лечение (де-нол + оксациллин + трихопол) по общепринятой схеме [34, 193]; 20 лиц, которые получали монологотерапию по общепринятой схеме [19, 34]; 20 лиц, которые получили местные аппликации на язвенный дефект лекарственной смесью винилина и облепихового масла; 20 лиц, которые получали комбинированную терапию с использованием полупроводникового инфракрасного частотного лазера (ПИЧЛ) «УЗОР» (частота – 80 Гц, время на одну зону – 256 с., 4 топографические зоны) и местных аппликаций той же лекарственной смесью.

Все пациенты были комплексно обследованы до, после и в отдаленных сроках после лечения (до 6 месяцев). Комплексное обследование включало: проведение внутрижелудочной пошаговой рН-метрии (прибор ИКЖ-2, СКБ «МЭТ», г. Каменец-Подольский, Украина) по методике Чернобрового В.Н. [407], эзофагогастродуоденоскопии (панэндоскоп UGI FP-7 фирмы «Фуджинон» (Япония)), проведение гистоморфологических исследований по общепринятой методике, определение наличия и степени обсеменения слизистой желудка *Helicobacter pylori*, исходя из мировых требований, двумя методами: микроскопированием окрашенных по Гимза мазков-отпечатков и путем определения уреазной активности, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из средней трети антрального отдела и средней трети тела желудка [19, 34]. Количественные показатели обрабатывались статистически с применением стандартных критериев Стьюдента.

Активность язвенного процесса во время обследования была подтверждена у всех 80 пациентов при эндоскопическом исследовании (рис. 16).



Рис.16. Язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе.

В среднем размеры язвенного дефекта составляли $0,99 \pm 0,31$ см. У 46 больных (57,5%) выявлена рубцово-язвенная деформация разной степени выраженности, которая указывала на неоднократность язвобразования. 49 (61,25%) пациентов страдали хроническим гастритом, у 31 (38,75%) выявлен хронический гастродуоденит, что указывало на хронический характер процесса, подтвержденный не только визуально, но и, в соответствии с международными требованиями, гистологическими исследованиями биоптатов.

При определении уровня кислотности до начала лечения были получены следующие данные: у 37 (46,25%) пациентов она соответствовала гиперацидности; у 28 (35%) – нормоацидности; у 15 (18,75%) – гипоацидности, что еще раз подтверждало данные о том, что язва двенадцатиперстной кишки образуется преимущественно при повышенном уровне кислотности. Однако наличие активного язвенного процесса при нормоацидности и даже при гипоацидности ставит под сомнение обязательность высокой кислотности при образовании язвенного дефекта.

Анализ соотношения степени обсеменения НР слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка у всех обследованных в группах с разным уровнем кислотности показал, что при гиперацидности выраженной СО в антральном отделе «колонизирована» НР со степенью обсеменения (+++), в то время как в теле желудка он отсутствует. При гиперацидности умеренной начинается постепенная «колонизация» слизистой тела: степень обсеменения НР (+++) – 14,29%, (++) – 5,71%, (+) – 11,43%. В 68,57% случаев НР не выявлена, слизистая антрального

отдела остается «колонизированной» НР с концентрацией (+++) в 100% случаев. При нормоацидности концентрация НР в антральном отделе начинает снижаться: (+++) – 92,86%, (++) – 7,14%; в то время как в теле «колонизация» полностью завершена: (+++) – 57,14%, (++) – 35,72%, (+) – 7,14%. При гипоацидности умеренной в антральном отделе концентрация НР еще больше снижается: (+++) – 57,14%, (++) – 21,43%, (+) – 21,43%, в то время как в теле желудка слизистая «колонизирована» НР в 100% случаев при концентрации (+++). При гипоацидности выраженной активные формы НР исчезают со слизистой оболочки антрального отдела в 100%, в теле определяется стойкая «колонизация» НР при концентрации (+++) в 100% случаев. Эти данные в значительной мере объясняют тот размах относительно процентности выявления НР по данным разных исследователей: взятие проб только в антральном отделе желудка не отражает всей полноты расселения НР.

Данные изменения невозможно анализировать без учета продолжительности заболевания. За начало развития процесса бралось время появления устойчивых патологических гастральных симптомов. При изучении продолжительности заболевания у пациентов с разным уровнем кислотности были получены следующие данные: для гиперацидности выраженной средний срок заболевания соответствовал $1,25 \pm 0,31$ года, для гиперацидности умеренной – $4,10 \pm 0,44$ года, для нормоацидности – $9,25 \pm 0,89$ года, для гипоацидности умеренной – $16,50 \pm 1,49$ года, для гипоацидности выраженной – $15,0 \pm 0,0$ года.

При определении степени достоверности отличий по срокам заболевания выявлена высокая степень ($p < 0,001$) между всеми группами, кроме групп с гипоацидностью. Рисунок 17 отражает соотношение между степенью обсеменения НР в антральном отделе и теле желудка у пациентов с разным уровнем кислотности и продолжительностью заболевания.

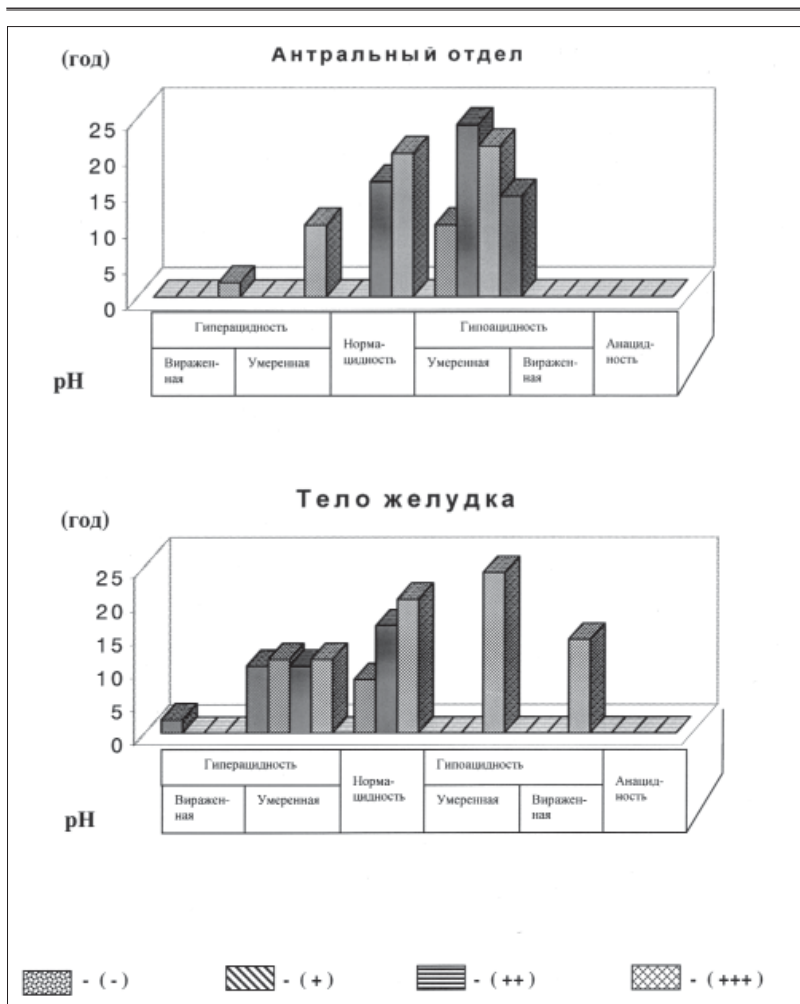


Рис.17. Соотношение между степенью обсеменения слизистой НР в антральном отделе и теле желудка в подгруппах с разным уровнем кислотности и продолжительностью заболевания (сводные данные по группам).

Площадь заселения НР слизистой желудка и степень падения кислотности имеют прямую зависимость от продолжительности заболевания. Эти данные дают основания сделать вывод, что «заселение» слизистой желудка НР происходит ретроградным путем из антрального отдела в тело желудка, что сопровождается падением уровня кислотности, т.е. хронический гастрит типа В проходит разные стадии развития.

При изучении соотношения изменений уровня кислотности и степени обсеменения НР слизистой антрального отдела и тела желудка до и после лечения было выяснено, что снижение степени обсеменения НР приводит к подъему уровня кислотности; повышение степени обсеменения НР приводит к снижению уровня кислотности (рисунки 18,19,20,21).

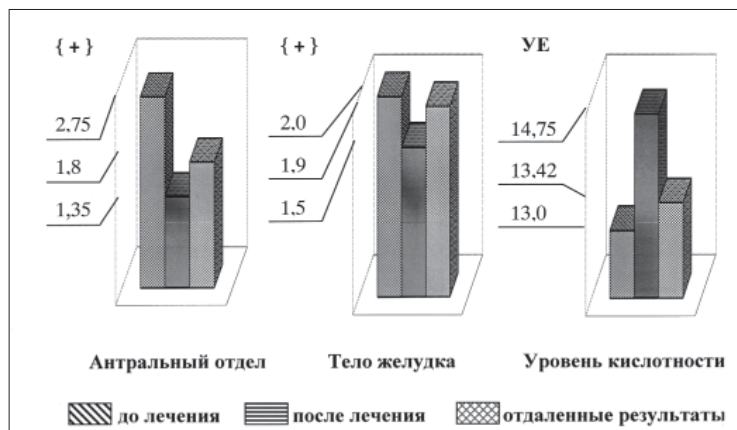


Рис. 18. Соотношение изменения уровня кислотности и степени обсеменения НР в антральном отделе и теле желудка больных ЯБ ДПК, которые получали анти-хеликобактерную терапию.

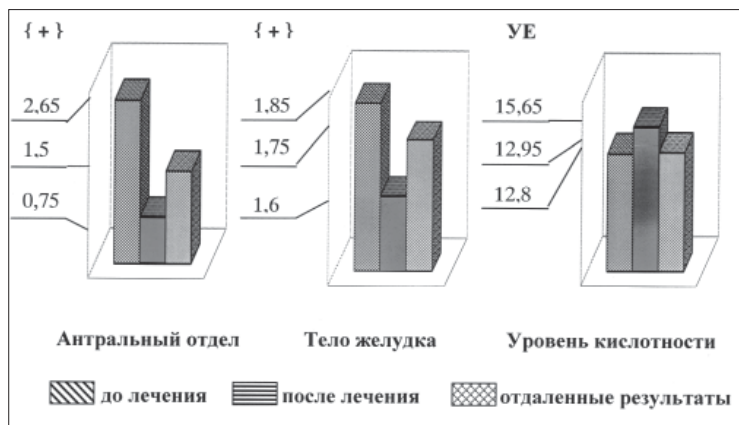


Рис. 19. Соотношение изменения уровня кислотности и степени обсеменения НР в антральном отделе и теле желудка больных ЯБ ДПК, которые получали местные аппликации лекарственной смесью винилина и облепихового масла.

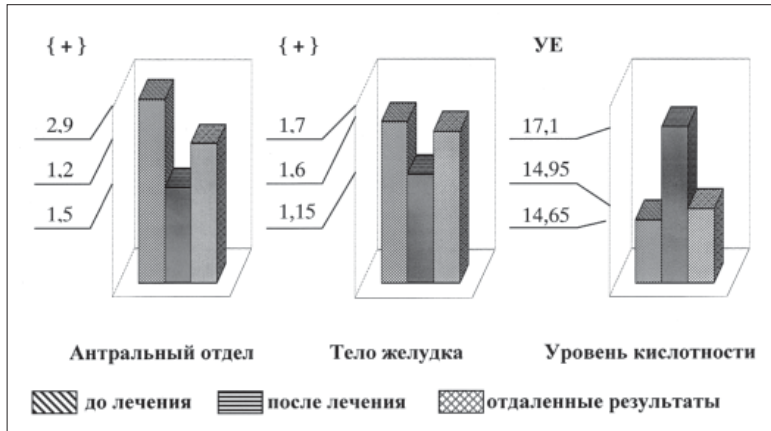


Рис. 20. Соотношение изменения уровня кислотности и степени обсеменения НР в антральном отделе и теле желудка больных ЯБ ДПК, которые получали лазеротерапию.

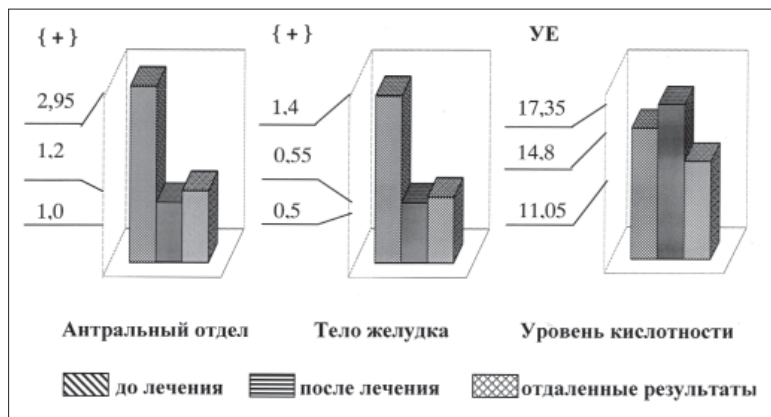


Рис. 21. Соотношение изменения уровня кислотности и степени обсеменения НР в антральном отделе и теле желудка больных ЯБ ДПК, которые получали комбинированную терапию.

Исходя из этого, был сделан вывод, что НР влияет на уровень кислотности и величина этого влияния прямо пропорциональна степени обсеменения СОЖ и площади расселения хеликобактерной инфекции.

Была изучена также скорость нарастания степени обсеменения НР в разных отделах желудка. Исходными данными были результаты

исследования степени обсеменения НР у пациентов сразу после окончания курса лечения. Повторные данные были получены: а) в сроки обострения, которые были характерны для каждого пациента до лечения (даже если обострение не наступало); б) в тех случаях, если активность патологического процесса проявлялась в более ранние сроки. Средняя скорость нарастания степени обсеменения НР в антральном отделе составляла $2,61 \pm 0,13$ (мес/(+)); в теле желудка – $3,16 \pm 0,15$ (мес/(+)) (в среднем для всех отделов желудка скорость нарастания степени обсеменения НР составляла $2,76 \pm 0,11$ (мес/(+))).

Также было выяснено, что язвенный процесс развивается при степени обсеменения СОЖ НР-инфекцией (+++) даже в одном из отделов желудка. Если степень обсеменения небольшая – (+), то для нарастания степени обсеменения НР, при котором формируется процесс язвообразования, требуется период времени около 5,5 месяцев. Этим фактом в определенной мере может поясняться феномен сезонности обострений.

При анализе качества заживления язвенных дефектов определялись все виды репарации слизистой двенадцатиперстной кишки (рисунки 22, 23, 24, 25).

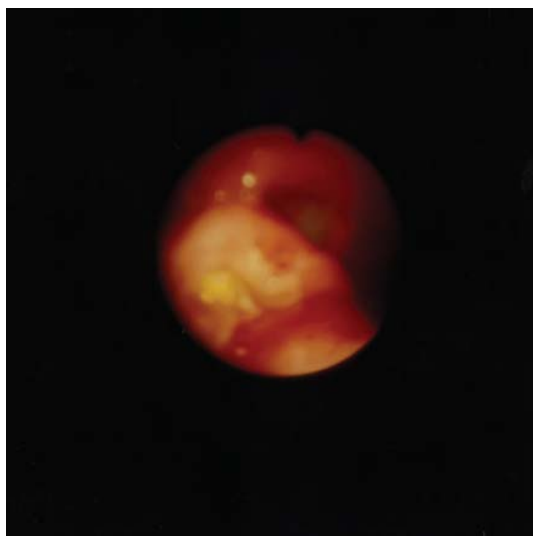


Рис.22 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии начальной эпителизации (дефект покрыт «жёлтым» фибрином).

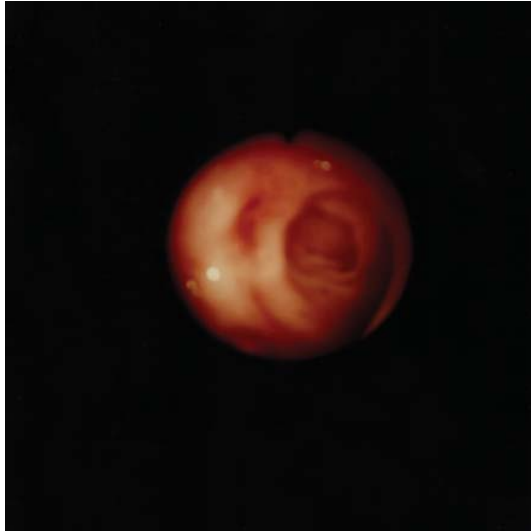


Рис.23 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии свежей эпителизации (заживление по слизистому типу).

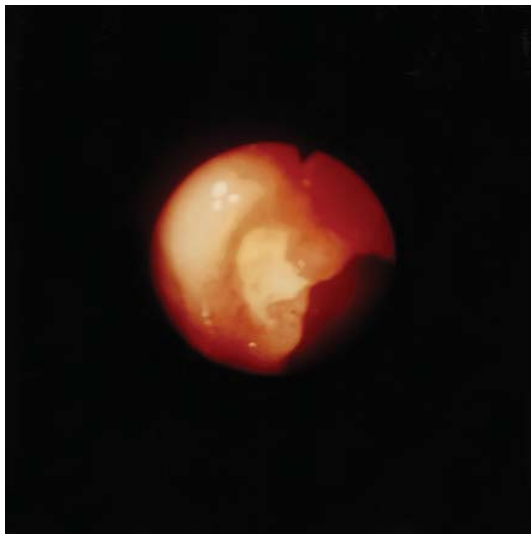


Рис.24 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии свежего рубцевания (заживление по типу «белого» рубца).

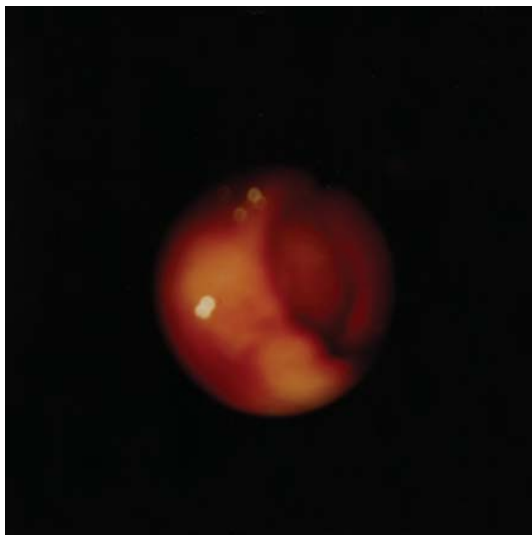


Рис. 25 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии свежего рубцевания (заживление по типу «красного» рубца).

Подводя итоги и экспериментальной работы, следует отметить, что при проведении экспериментальной работы у подопытных животных не было выявлено НР-инфекции. Повреждения слизистой, которые получались вследствие эксперимента, развивались по типу стрессовой и механизма синдрома Маллори-Вейсса, а не в виде классической язвенной болезни. То есть стрессовые язвы у крыс – это острые повреждения слизистой, а не язвенная болезнь, в то время как язвенная болезнь – это хронический рецидивирующий процесс с наличием язвы.

В тоже время при изучении клинического материала выяснилось, что язвенный процесс у человека возникает в 100% случаев на фоне хронического гастрита, ассоциированного с НР-инфекцией, что подтверждалось путем проведения двойного тестирования на хеликобактерную инфекцию (тестом на уреазную активность и бактериоскопическим методом) в антральном отделе и теле желудка. Этот подход дает наибольший объем информации про НР сравнительно с другими методами. При определении уровня кислотности (рН-метрия) в активной фазе язвенного процесса выявлены все виды изменений кислотности. Анализ соотношения степени обсеменения НР слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка в группах с разным уровнем кислотности с учетом продолжительности заболевания определяет постепенное, растянутое во времени

«переползание» НР ретроградным путем из первичного места заселения желудка (антральный отдел) в тело, что сопровождается активным угнетением кислотности за счет возрастающей массы бактерий.

Активный язвенный процесс начинается при достижении «критической» массы НР в среднем через 5,5 месяца. Отношение уровня обсеменения НР на слизистой желудка к уровню кислотности до, после лечения и в отдаленные сроки наглядно демонстрирует симптом «ножниц»: в активной фазе процесса при высоком уровне НР кислотность более низкая; после курса лечения, когда уровень обсеменения НР падает, уровень кислотности возрастает; в отдаленные сроки с увеличением бактериальной массы кислотность снова начинает снижаться, что, с нашей точки зрения, связано с жизнедеятельностью бактерий (активная нейтрализация кислотности за счёт продуцируемого аммиака). Исчезновение патологических гастральных симптомов после проведения лечения любым видом патогенетически обоснованной фармакотерапии, при котором степень обсеменения НР-инфекции снижается, также указывает на роль хеликобактерной инфекции в формировании клинических проявлений язвенной болезни [21, 34, 42].

Таким образом, результаты данных исследований позволили нам прийти к обоснованному утверждению о ведущей роли НР-инфекции в этиологии ЯБ, что позволило нам изучить роль НР в патогенезе ЯБ и сформулировать основные положения новой теории язвообразования, которые будут изложены в последующих главах монографии.

1.3.4 Helicobacter pylori и хронизация язвенного процесса

Роль *H. pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни достаточно очевидна. Необходимо лишь отметить, что в патогенезе болезни важно не только то, почему образуется язва, но и почему она не заживает и становится хронической. Для того, чтобы понять роль НР в этих процессах, следует обсудить механизмы репаративной регенерации и влияние на них бактериальных факторов.

Первая – аварийная реакция СО на повреждение состоит в миграции эпителия, обеспечивающей скорейшее закрытие дефекта. Влияние НР на миграцию изучалось на линии эпителиоцитов желудка МKN₂8, которые инкубировали с фильтратами культуры НР. Под влиянием НР наступало отчётливое торможение миграции клеток, которое не было связано с наличием *vacA*, *cadA* или уреазы [69, 519, 621].

Следующий этап репаративной регенерации – пролиферация. При всех изъязвлениях в краях дефектов СО резко усиливается пролиферативная активность и молодой регенерирующий, ещё не дифференцированный эпителий наползает на дно изъязвления. Возможность закрытия дефекта и тем самым защиты стенки желудка от переваривания зависит прежде всего от соотношения между новообразованием клеток и гибелью путём некроза и апоптоза (речь идёт о ранних сроках, когда дно дефекта ещё не подверглось фибриноидному некрозу. Позже реэпителизацию в основном определяет состояние подлежащей ткани [34, 69].

В настоящее время появилось уже немало и клинических, и экспериментальных работ, в которых показано, что НР стимулирует апоптозы, тем самым усиливает гибель клеток в краях язв и затрудняет их заживление. Н.Ли и соавт. [563] вводили НР в желудок крыс в течение 1 недели, а затем вызывали у них ацетатную язву, морфологически почти идентичную хронической язве человека. Оказалось, что у инфицированных животных язвы заживали значительно медленнее, несмотря на такую же, как и в контрольной группе (язвы без НР), усиленную пролиферацию. Это связано с тем, что апоптоз и в краях язв, и в прилежащей неповреждённой СО у инфицированных животных намного усиливался. Проллиферация в краях язв увеличилась у них на 40%, а гибель клеток путём апоптоза – на 270% [34, 69, 564].

Эпителиальные клетки, выполняющие язвенный дефект, образуются в прилегающей СО, откуда они мигрируют и закрывают дно язвы. У инфицированных животных количество апоптозов стало в 10 раз больше, чем делящихся клеток, и это может рассматриваться как серьёзная причина задержки регенерации [69, 563, 564].

Каким образом бактерии в этих условиях активизируют апоптозную активность, не совсем понятно. Особенности регенерирующего эпителия краёв язвы таковы, что НР не может их колонизировать. Заметной разницы в лейкоцитарной инфильтрации, которой можно было бы объяснить стимуляцию апоптозов, между контролем и опытом не оказалось [69, 564]. Не исключено, что НР могут индуцировать апоптоз эпителия непосредственно, по-видимому, с помощью собственных липополисахаридов [69, 615] или аммиака, который образуется при расщеплении мочевины уреазой НР [34, 69, 519].

Роль *H.pylori* в хронизации и тем самым в становлении язвенной болезни не ограничивается поддержанием высокой секреции соляной кислоты и повреждением эпителия на месте заживших язв, что ведёт к рецидивирующему течению болезни. Как известно, эпителий желудка об-

ладает способностью к закрытию дефектов слизистой оболочки, причём не только мелких, репарация которых происходит в считанные часы. В краях язв, в том числе и так называемых длительно незаживающих, резко усилена пролиферация, резко увеличено количество клеток, синтезирующих ДНК. Пролиферирующий эпителий быстро выстилает и очистившееся дно язв и даже подрастает под некротические массы [34, 167].

Недавно в условиях эксперимента была установлена роль *H.pylori* в нарушении эпителизации язв и тем самым в их хронизации. В желудок крыс в течение недели вводили *H.pylori*, после чего вызывали у них язвенную язву Окабе, морфологически сходную с хронической язвой человека. Оказалось, что у инфицированных животных язвы заживают хуже. Через 10 и 17 дней размеры язв у инфицированных крыс были значительно большими, чем у неинфицированных. Пролиферация эпителия, судя по индексу метки, была даже слегка увеличена, но количество апоптозов под влиянием *H.pylori* и в краях язв, и в прилегающей слизистой оболочке стало намного больше. Репаративная регенерация дефекта при прочих равных условиях зависит от соотношения между новообразованием и гибелью клеток. У инфицированных животных пролиферация увеличилась на 40 %, а гибель клеток путём апоптоза – на 270 %.

Клетки, выстилающие дно язвы, образуются в прилежащей к дефекту слизистой оболочке, откуда они мигрируют и закрывают язвенный дефект. То, что в этих участках прирост апоптозов в 10 раз превышает прирост пролиферирующих клеток – убедительная причина задержки заживления. Как всё это происходит, не вполне понятно. Непосредственным действием микроорганизма повреждение эпителия краёв язв объяснить нельзя: регенерирующий эпителий *H.pylori* не колонизирует. Можно думать о повреждающем эпителий действии липополисахаридов *H.pylori*, о чём уже говорилось, но, по-видимому, главное – аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой *HP*. Его способность индуцировать апоптозы хорошо известна [34, 167, 564].

Второй путь, которым *HP* может инициировать апоптоз эпителиоцитов, – включение системы *Fas/Fas Ligand*. *Fas* (CD95)- рецепторы расположены на поверхности клеток. Из-за того, что после присоединения к ним соответствующих лигандов наступает гибель клетки, они получили название рецепторов смерти. Лиганды обычно активируются лимфоцитами, при их контакте с соответствующими рецепторами клеток и возникает апоптоз [69, 439, 440].

Недавно было доказано, что *HP* активизируют как *Fas* (CD95)- рецепторную, так и *Fas*-лигандную (*FasL*) самих эпителиальных клеток.

Таким образом, под воздействием НР происходит не только индивидуальное самоубийство (апоптоз по своей сущности – суицид), но и как бы групповое. Эпителиальные клетки с лигандами, активированными НР, убивают соседние эпителиоциты, в которых НР активировали соответствующий рецептор [34, 69, 626].

О том, что такой механизм может быть ответственным за задержку эпителизации язв при НР-инфекции, свидетельствует обнаружение в краях НР-ассоциированных язв не только большого количества гамма-интерферона, вызывающего апоптоз, но и высокой активности растворимого FasL. В антральной слизистой оболочке вне язвы отсутствовали и гамма-интерферон, и FasL [34, 69, 637].

Есть данные о том, что наиболее выраженной апоптозной активностью обладают *CagA*⁺ -штаммы НР, они, кроме того тормозят пролиферацию эпителия, что приводит к задержке эпителизации изъязвлений [34, 69, 622].

Апоптоз, в отличие от некроза, регулируется системой внутриклеточных генов. Одни гены (*p53*, *bax*) его стимулируют, другие (*bcl-2*) – тормозят [34, 69, 543]. В антральном отделе больных дуоденальной язвой нашли достоверное усиление экспрессии *bax* mRNA и подавление экспрессии *bcl-2*. Результатом такого изменения активности генов при НР-инфекции будет увеличение апоптозной активности и за счёт этого замедление эпителизации язвенных дефектов. Таким образом, активация апоптоза при НР-ассоциированных язвах может быть одной из причин нарушения репаративной регенерации.

В восстановлении нарушенного гомеоморфоза важная роль принадлежит молекулярным механизмам регуляции, в первую очередь факторам роста (ФР). Они обладают гастропротективной, митогенной и ангиогенной активностью и благодаря этому ускоряют заживление. К ФР, участвующим в регуляции заживления язв, относятся: EGF – эпидермальный ФР (ЭФР); TGF – трансформирующий ФР (ТФР); PDGF – ФР, вырабатываемый пластинками и активированными макрофагами; bFGF – основной ФР фибробластов [34, 69].

Как известно, эукариотные клетки воспринимают экстрацеллюлярные сигналы с помощью специфических рецепторов, поэтому реакция клетки на ФР возникает тогда, когда они связываются со специфическими трансмембранными рецепторами клетки-мишени. Присоединение лиганда ФР приводит рецепторы в активное состояние, что и генерирует внутриклеточный сигнальный каскад с последующим изменением экспрессии генов и модуляцией фенотипа клеток [34, 69].

Среди ФР наиболее изучен ЭФР, который был идентифицирован в 1962г. ЭФР - кислотоустойчивый протеазорезистентный полипептид, который вырабатывается слюнными и бруннеровыми железами. Он ингибирует секрецию соляной кислоты, обеспечивает целостность и адаптацию СО, предохраняет её от острых повреждений, стимулирует синтез ДНК и протеинов, резко усиливает митотическую активность [34, 69, 656].

В нормальной СО желудка экспрессия ЭФР отсутствует, а соответствующие рецепторы имеются только в отдельных клетках шеек желез, т.е. в генеративной зоне. Общие рецепторы для ЭФР и ТФР расположены на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток, поэтому они недоступны соответствующим лигандам. При повреждении СО проницаемость эпителия увеличивается, и это даёт возможность лигандам достичь рецепторов [34, 69, 514]. Благодаря этим качествам ЭФР является одним из наиболее важных пептидных ФР, обеспечивающих процессы репарации. Он ускоряет миграцию эпителия, необходимую для реэпителизации дна язв, а также пролиферацию, за счёт которой происходит заполнение дефекта и реконструкция эпителиальных структур рубца [34, 69, 605]. При изъязвлении резко усиливается экспрессия ЭФР-рецепторов эпителия. В краях ацетатных язв крыс на 6-ой день она возрастает на 900% (пролиферация в эти сроки увеличена в 6,2 раза) [34, 69, 578].

При НР-инфекции иммунореактивность ЭФР в желудочном соке резко снижается. Особенно выражен этот эффект у больных с рН желудочного сока ниже 4,0. После эрадикации НР уровень ЭФР повышается более чем вдвое [34, 69, 578]. Снижение содержания ЭФР объясняют тем, что НР ускоряют протеолитическую деградацию ЭФР, делают его более чувствительным к протеолизу, ингибируют скорость синтеза и / или секреции в просвет [69, 629, 642]. Всё это приведёт к задержке репарации дефектов.

Получены и прямые подтверждения этого положения. Супернатант НР VacA⁺, содержащий вакуолизирующий цитотоксин, снижает экспрессию рецепторов ЭФР, редуцирует специфическое связывание ЭФР с рецептором, уменьшает ЭФР-стимулированную пролиферацию клеток, ингибирует пролиферацию в краях изъязвлений, а также затрудняет заживление экспериментальных язв и ухудшает качество рубца [69, 493, 578, 623].

В условиях культуры клеток экспозиция желудочного эпителия (клеток КАТО 111) с ЭФР увеличивает экспрессию специфических рецепторов. Однако если клетки предварительно были инкубированы с

супернатантом НР Vac⁺, эта способность ЭФР резко снижается; НР Vac-такого эффекта не давали [34, 69, 606].

Особенности действия НР на ЭФР и его рецепторы свидетельствуют о значении ЭФР (говорят даже о ключевой роли) в патогенезе НР-ассоциированной язвенной болезни. Данное положение послужило отправной точкой для разработки препарата, блокирующего воздействие НР на данные рецепторы. Таким препаратом стал препарат висмута Де-нол. Наиболее важным представляется способность препарата висмута Де-нола нормализовать систему ЭФР-рецептор. Это позволяет отнести Де-нол к препаратам, обеспечивающим патогенетическую терапию язвенной болезни. Он не только уничтожает НР, но и воздействует на тонкие механизмы репаративной регенерации [69, 553, 643].

Роль простагландинов в ульцерогенезе и в заживлении язв изучается давно. Известно, что они необходимы для защиты СОЖ, ускоряют заживление язв, стимулируя ангиогенез, пролиферацию эпителия, продукцию ФР, в том числе таких как ФР гепатоцитов и ТФР, обеспечивают реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и подавляют воспалительную инфильтрацию [34, 69, 435].

Дефицит простагландинов замедляет заживление язв и ухудшает его качество. Возникающая при этом увеличенная воспалительная инфильтрация места рубца расценивается как показатель будущих рецидивов [34, 69, 654]. При язве двенадцатиперстной кишки и дуодените, которые почти всегда ассоциированы с НР, отмечено значительное снижение уровня простагландинов E₂ в СО. В то же время введение Де-нола стимулирует локальный синтез простагландинов, причём этот эффект сохраняется даже после элиминации препарата с поверхности СО [34, 69, 539].

На разрушение СО и повреждение подлежащих слоёв стенки желудка или двенадцатиперстной кишки сохранившаяся соединительная ткань, как и в любой ране, отвечает стереотипной реакцией – воспалением и формированием грануляционной ткани. Гастродуоденальные язвы, однако, отличаются от других ран и дефектов тем, что под воздействием пепсина и соляной кислоты в их дне формируется зона фибриноидного некроза. Этот своеобразный некроз не только повреждает подлежащую грануляционную ткань, но и защищает её от дальнейшего воздействия пепсина и соляной кислоты. Когда защитная функция фибриноида снижена, наступает хронизация воспаления и недостаточность репаративных процессов [34, 69, 632]. НР принимают участие в нарушении процессов организации и тем самым в формировании хро-

нической язвы. Прежде всего, хорошо известно участие НР в активной секреции соляной кислоты, которая, по мнению ряда учёных, препятствует очищению дна язв и потому их эпителизации [34, 69].

Интересно, что задолго до того, как стала понятна роль НР в патогенезе язвенной болезни, была известна способность препаратов висмута связываться с белками дна язвы и создавать тем самым защитный слой, препятствующий диффузии H^+ и перманентному повреждению лишённой эпителиа ткани. Сохранению защитного слоя способствует также снижение под влиянием Де-нола пептического протеолиза [34, 69, 447]. Это позволяет разорвать порочный круг хронизации и обеспечить эпителизацию язвенного дефекта. Кроме того, образуя коллоид в желудочном содержимом и восстанавливая толщину и вязкость слоя желудочной слизи, Де-нол выступает своеобразным стабилизатором клеточных мембран эпителиоцитов [34, 69, 542].

Для заживления любого повреждения требуется адекватное кровоснабжение, нарушение его затрудняет репарацию. Есть данные о том, что лейкоциты, активированные НР и их экстрактами, повреждают эндотелий мелких сосудов и тем самым вызывают нарушения микроциркуляции и трофики ткани [34, 69, 678]. В микрососудах СО желудка образуются агрегаты кровяных пластинок, а затем и обтурирующие пристеночные тромбоцитарные тромбы и даже эмболы. Связанная с этим окклюзия микрососудов может явиться причиной очаговых инфарктов СОЖ и, нарушая трофику, способствовать формированию хронических язв [69, 336, 482, 531].

Ангиогенез относится к важнейшим элементам репаративной регенерации, стимулирует его фактор роста фибробластов (ФРФ), экспрессия которого в грануляционной ткани язв увеличена. В то же время нейтрализация ФРФ с помощью специфических антител замедляет регенерацию язв, а введение приводит к отчётливому её ускорению [34, 69, 523]. ФРФ обладает способностью к соединению с гепарин-сульфат-протеогликаном, который не только предохраняет его от инактивации кислотой и от протеолиза, но и модулирует активность. В краях хеликобактерных язв индукция ФРФ отчётливо снижена по сравнению с язвами, не ассоциированными с НР. Это объясняют протеазной активностью НР и экспрессией ими клеточных гепарин-сульфат-протеогликанов. Всё это снижает способность ФРФ стимулировать новообразование сосудов грануляционной ткани [34, 69, 523].

На месте заживших язв образуется новая СО, которая обычно отличается от той, которая была здесь раньше. Полнота её восстановле-

ния определяет качество заживления. При низком качестве заживления (субституции) снижена оксигенация ткани, повышена проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что может служить одной из важных причин рецидивирования [34, 69, 657].

J.Suzuki и соавт. [651] эндоскопически оценивали качество заживления язв через 6 месяцев после лечения. Стадия «белого» рубца при дуоденальной язве была отмечена у 61% больных с эрадикацией бактерий и ни у одного из тех, у кого эрадикация не была достигнута. При язвах желудка эти показатели составили соответственно 62 и 37%. Аналогичные результаты были получены и в эксперименте с ацетатными и аммиачными язвами у японских марышек, инфицированных НР. Таким действием обладает ряд препаратов, особенно Де-нол. Есть эндоскопические данные о том, что применение Де-нола ведёт к более высокому качеству заживления, чем использование циметидина [69, 538, 600]. Непременное условие хронизации язв – развитие в дне и краях рубцовой ткани, нарушающей трофику новообразованной СО и способствующей рецидивированию язв. Наиболее выраженные рубцы образуются при глубоких язвах. Недавно была установлена связь глубины язв с инфекцией НР [34, 69, 512].

H. Endo и соавт. вводили крысам с ацетатными язвами аммиак, конечная концентрация которого в желудочном соке была примерно такой же, как у больных, инфицированных НР. При этом резко возрастало содержание гидроксипролина в дне язв, больше откладывалось коллагена III-го типа. Это незрелый коллаген, которого много в ранние фазы воспаления и при формировании келоидных рубцов. При разрешении воспаления содержание его снижается. Накопление коллагена III –го типа в дне язвы под влиянием аммиака, в образовании которого участвуют НР, позволяет допустить роль бактерий и на этой фазе хронизации язв [34, 69, 484].

Таким образом, НР принимают участие не только в образовании дефектов СО (ульцерогенезе), но и воздействуют на все стадии репаративной регенерации (миграция, пролиферация, организация, ремоделирование рубца), что приводит к формированию морфологического субстрата язвенной болезни – хронической язвы. В оптимальном варианте патогенетическая терапия не только должна быть направлена на эрадикацию бактерий, но и воздействовать на патогенетические механизмы хронизации процесса. Такими качествами обладает Де-нол, обеспечивающий эрадикацию и нормализующий нарушенные механизмы репаративной регенерации [34, 69].

Однако нахождение НР - инфекции не во всех случаях ЯБ породило мнение, что хеликобактерную инфекцию нельзя рассматривать как этиологический фактор язвенной болезни, а правомерно относить к одному из важнейших «участников» патогенеза этого заболевания. Отсюда закономерно появился термин «НР-ассоциированная язвенная болезнь (язва)», и этим же обстоятельством определяется изменение всей стратегии лечения подобных больных, в центре которой находится та или иная форма антихеликобактерной терапии [34, 339]. Появление этого термина так же даёт повод оправдывать применение хирургических методов лечения.

1.4 Теория «едкого щелочного плевка» - новый взгляд на роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни

1.4.1. Основные противоречия традиционных взглядов на этиологию и патогенез язвенной болезни.

Однако не все авторы признают роль НР в этиологии ЯБ, их возражения сводятся к следующему: 1) язвенная болезнь развивается только у 1 из 8 инфицированных; 2) органосохраняющие операции ведут в большинстве наблюдений к ликвидации язвы, не оказывая существенного влияния на колонизацию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) применение современных мощных антисекреторных препаратов (H_2 – гистаминоблокаторов и др.) даёт очень высокий язвозаживляющий эффект, несмотря на сохранение НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; 4) язвенной болезнью (особенно дуоденальной локализации) болеют преимущественно мужчины, в то время как частота колонизации слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с полом не связана; 5) НР наиболее часто обнаруживают у пожилых лиц, в то время как ЯБ является привилегией молодых; 6) ЯБ имеет полициклическое течение, причём язвы заживают при лечении, без лечения и даже вопреки лечению, несмотря на персистенцию НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; 7) гиперсекреция соляной кислоты и пепсина может вызвать образование язвы и в отсутствие НР [34, 328, 389].

К этому можно добавить, что инфекционная концепция этиологии ЯБ пока не может объяснить одиночности язвенного дефекта, смену рецидивов и ремиссий, сезонность обострений и другие явления [389]. Некоторые исследователи даже отрицают связь НР-инфекции с пато-

логическими изменениями слизистой, отводя НР роль сапрофитов или вторичной инфекции [267, 389, 537].

Однако следующие факты подтверждают роль НР-инфекции в развитии язвы: 1) частое инфицирование НР у больных язвой; 2) при длительном наблюдении за НР-инфицированными пациентами язва развивается в группе НР-инфицированных значительно чаще, чем в группе неинфицированных; 3) при эрадикации НР наблюдается значительное снижение частоты рецидивов язвы – с 60-100 до менее чем 15% [34, 389, 668].

Кроме того, наблюдения показывают, что даже у больных ЯБ ДПК имеются различные показатели кислотовыделения, укладываемых в большом проценте случаев в рамки нормальных величин (Grossman M.I., 1980). У большинства практически здоровых людей выявлен такой же высокий уровень кислотообразования, какой наблюдается у страдающих ЯБ (Guerre J. et al., 1981). Также было обнаружено, что у практически здоровых людей 61,5% времени суток кислотообразование идёт непрерывно и имеется высокая гиперсекреция (Gaisberg U., 1981), а у значительной части больных ЯБ рН часто даже на протяжении всей ночи остаётся близким к нейтральному значению (Лея Ю.Я., 1987г.). Таким образом, факты непрерывного кислотообразования и ночной гиперсекреции должны рассматриваться в патогенезе ЯБ неоднозначно [34, 121].

ЯБ может развиваться при любом типе и степени кислотообразующей функции, в том числе и при гипоахлоргидрии (Baron J.H., 1982). От степени гиперсекреции не зависят сроки рубцевания язв, она не влияет на характер обострений, а при наступлении ремиссии уровень секреции не изменяется и остаётся постоянным, таким же как и в момент обострения [34, 121].

Уровень гиперсекреции соляной кислоты и локализация язв не входят во взаимосвязи. Так, например, высокая секреция считается признаком, характерным для ЯБ ДПК, но она отмечается и при ЯБЖ (у 30- 40% больных), в то же время множественные язвы могут наблюдаться и при нормальной секреторной функции желудка [34, 84, 121]. Таким образом, учитывая приведенные выше возражения, можно заключить, что гиперсекреция соляной кислоты не является достаточным условием для возникновения ЯБ [34, 121]. Это подтверждается и нашими исследованиями уровня кислотности у больных ЯБ с различной локализацией язвенных дефектов (таблица 17)[110].

Таблица 17. Частота встречаемости больных язвенной болезнью с различной локализацией язвенных дефектов в зависимости от уровня кислотности (n = 323).

Локализация язвенных дефектов	Гиперацидность выраженная		Гиперацидность умеренная		Нормацидность		Гипоацидность умеренная		Гипоацидность выраженная	
	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%
1. 12-ти перстная кишка	55	19,3	103	36,2	61	21,4	42	14,7	24	8,4
2. Желудок	3	12,5	3	12,5	7	29,2	6	25	5	20,8
3. Анастомоз	-	-	1	7,2	3	21,4	3	21,4	7	50

Кроме того, эти противоречия отражаются на понимании клинических проявлений ЯБ. Так, такой типичный симптом, как изжога, трактуется всеми, как проявление гиперацидности, что при выявлении во время эндоскопического обследования ещё и язвенного дефекта даёт повод врачу сразу назначать больным препараты антисекреторных групп, даже не определив инструментально уровень желудочной секреции у пациента. Наши исследования не подтверждают это мнение (таблица 18) [34, 42].

Таблица 18. Соотношение степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией и уровня кислотности желудочного сока до и после лечения у больных хроническим гастритом типа В с симптомом «изжога» (n = 62).

Фаза патологического процесса	Уровень кислотности желудочного сока (УЕ) М ± м	Степень обсеменения слизистой желудка / (+) М ± м	
		Антральный отдел желудка	Тело желудка
Активная (фаза до лечения)	11,3 ± 0,14	2,8 ± 0,13	2,4 ± 0,13
Фаза ремиссии (после лечения)	19,4 ± 0,13	1,4 ± 0,13	1,2 ± 0,13

* УЕ - условные единицы: 1УЕ соответствует 1 подуровню шкалы вычисления рН желудочного сока по методике Чернобровского В.Н., принимая анацидность за 0 (25 подуровней - 25 УЕ).

Как видно из данных этой таблицы, после лечения, когда уровень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией снижается, уровень кислотности повышается. Если до лечения уровень кислотности желудочного сока в пересчёте с УЕ в среднем соответствовал нормацидности селективной, то после курса лечения он соответствовал гиперацидности умеренной субтотальной, при этом изжога исчезла у 58-ми больных (93,5%), у которых достоверно снизился уровень обсеменения

НР-инфекции. У 4-х больных (6,5%), у которых изжога не исчезла и после лечения, степень обсеменения НР-инфекцией не изменилась; эти больные имели уровень кислотности желудочного сока, который соответствовал нормацидности и гипоацидности умеренной. Это дало нам повод сделать вывод, что такой симптом как изжога является одним из проявлений жизнедеятельности большой массы активной формы НР-инфекции и требует более детального изучения.

Считается, что НР разрушает защитный слой СОЖ, создавая эффект «протекающей крыши», формируя благоприятные условия для обратной диффузии ионов водорода, известного фактора язвообразования, и облегчая соляной кислоте и пепсину доступ к клеткам эпителия [34, 449]. Более подробно этапность возникновения изменений под воздействием НР можно представить в следующем виде.

1. НР попадает в желудок, проникает под слой слизи и в глубь ямок в антропилорической зоне, где величина рН близка к нейтральному значению, адгезируется на клетки, а выделяемые бактерией токсины и NH_4^+ разрушают их. Затем НР может проникать в межклеточные пространства и даже внутрь париетальных клеток, нарушая их жизнедеятельность.

2. Заражению подвергаются в интактном желудке преимущественно зоны с высокой ощелачивающей функцией, т.е. антропилорический отдел, пилорический эпителий, гетеротопированный в двенадцатиперстную кишку, т.е. зоны, где в продукции бикарбонатов ведущее место принадлежит сосудистому звену.

3. Иммуногенез в слизистой оболочке желудка в ответ на внедрившуюся НР заключается в появлении плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины различных классов, влияющих на структуру эпителия, а также в появлении инфильтрации полиморфноядерными нейтрофилами собственной пластинки слизистой оболочки (т.е. формируется классическая картина хронического гастрита типа В).

4. Нейтрофилы выделяют большое количество лейкотриена С₄ (LTC₄), который является частью так называемой медленно реагирующей субстанции анафилаксии и обладает рядом свойств, напоминающих таковые гистамина, в том числе выраженным влиянием на сосудистый тонус, вызывающим резкий вазоспазм, результатом которого является нарушение трофики: снижение поступления в слизистую O_2 , питательных веществ и бикарбонатов. Кроме того, под влиянием фермента гаммаглутамилтранспептидазы, который в большом количестве выделяется НР, LTC₄ превращается в лейкотриен D₄, превосходящий по активности своего предшественника в десятки и сотни раз.

5. Нарушение трофики приводит к несостоятельности «слизистобикарбонатного барьера», которая в условиях даже нормосекреции НСІ создаёт наилучшие условия для атаки слизистой агрессивным содержимым и ретродиффузии H^+ , а также для ухудшения физиологической репаративной регенерации, а это приводит к образованию эрозий и язв.

6. Длительное персистирование НР в слизистой оболочке ведёт к постоянной активации иммуногенеза в ней, приводящему к длительному нарушению трофики и постоянному повреждению эпителия, последствием чего является активация процессов пролиферации и их постепенное преобладание над процессами дифференцировки клеток эпителия. Это означает прогрессирование хронического гастрита типа В и ведёт к медленному, некачественному рубцеванию язв и их рецидивированию, т.е. к хронизации процесса [34, 121].

Большое значение в развитии ЯБ придаётся не только взаимоотношению факторов агрессии и защиты гастродуоденальной зоны, но и стрессу. Однако ЯБ развивается далеко не у всех людей с повышенным кислотообразованием и не у всех подвергшихся стрессу. По-видимому, имеют значение индивидуальные особенности организма, в зависимости от которых реализуется или не реализуется в виде язвенного процесса воздействие отрицательных факторов внешней среды. ЯБ ряд авторов рассматривают как болезнь адаптации, а процесс и уровень адаптации человека могут быть обусловлены как психофункциональными особенностями, так и состоянием энергетического обмена. Ф.З. Меерсон (1986) в качестве фундаментального звена адаптации организма к внешней среде рассматривает активацию митохондрий и увеличение мощности окислительного ресинтеза АТФ. Воздействия факторов внешней среды (особенно неблагоприятные и интенсивные) приводят к дефициту АТФ и активации гликолиза [34, 375].

Особняком из всей ЯБ стоит ЯБ желудка (ЯБЖ). Ряд исследователей считают, что ЯБЖ – самостоятельное заболевание с характерным течением, особыми этиологическими факторами и патогенетическими механизмами, которые достоверно отличаются от таковых при ЯБ ДПК и пептической язве гастроэнтероанастомоза. В многочисленных исследованиях гастроэнтерологов, физиологов и хирургов проводилось изучение причин язвообразования, созданы экспериментальные модели ЯБЖ. Тем не менее, многие вопросы этиологии и патогенеза не решены, отсутствует общепризнанная концепция образования язвы желудка [84, 438, 571].

При язве желудка определяется гастрит и в антральном отделе, и

в теле желудка. В конечном итоге происходит атрофия и метаплазия с преобладанием кишечных клеток – кишечная метаплазия. Атрофия начинается в антральном отделе, затем её очаги обнаруживают на передней и задней стенках тела желудка. Постепенно они увеличиваются в размере и сливаются, что приводит к прогрессирующему уменьшению зоны, секретирующей кислоту, и граница между пилорическими железами смещается в проксимальном направлении [34, 277].

В то же время НР-инфекцию обнаруживают у 70 – 100% больных ЯБЖ [267, 389, 537]. Частота инфицирования НР оказалась значительно выше при язве желудка I-го типа (58,3%) (язвы, локализующиеся проксимальнее (выше) угла желудка, без отчётливой выявляемой патологии двенадцатиперстной кишки, пилорической и препилорической зоны) и III-го типа (62,5%) (препилорические язвы, в том числе и в сочетании с патологией двенадцатиперстной кишки или язвой более проксимальной локализации), чем при язве желудка II-го типа (26,7%) (язвы проксимальнее угла желудка в сочетании с язвой или рубцово-язвенной деформацией двенадцатиперстной кишки или привратника), причём при I I типе язвы выявлен значительно более выраженный дуоденогастральный рефлюкс [332, 389]. Отмечается обратная зависимость между интенсивностью дуоденогастрального рефлюкса и частотой и интенсивностью контаминации НР в зависимости от степени угнетения кислотопродукции [389, 613, 627]. По другим данным, при дуоденогастральном рефлюксе НР выявлен у 91% больных, при отсутствии дуоденогастрального рефлюкса – у 41% больных, после эрадикации и наблюдения в течение 6 мес. отмечено значительное уменьшение выраженности дуоденогастрального рефлюкса [34, 389, 550].

Если применение фармакологических средств позволило улучшить заживляемость язвы ДПК и увеличить частоту стойкой ремиссии, то консервативное лечение ЯБЖ, как правило, недостаточно эффективно. Увлечение консервативными способами лечения таких больных способствовало увеличению частоты появления гигантских и малигнизированных язв, нередко в далеко зашедших стадиях, что стало поводом считать ЯБЖ заболеванием, требующим больше хирургического лечения [34, 84, 130].

Таким образом, можно с полной уверенностью сказать, что на сегодняшний день нет ни одной теории, которая могла бы полностью объяснить все нюансы и дать пояснения тем противоречиям, которые ставят в тупик уже не одно поколение гастроэнтерологов. Важность данной проблемы дало нам право выдвинуть новую теорию механиз-

ма язвообразования – теорию «едкого щелочного плевка», которая является плодом 15-ти летнего изучения данной проблемы и основана на данных, полученных при комплексном обследовании 4009 больных хроническим хеликобактериозом, из которых более 1/3 имели эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны различной локализации и находились в разной стадии развития патологического процесса.

1.4.2 «Альфа» и «Омега» взаимодействия макро- организма – организма человека – и микроорганизма - *Helicobacter pylori*

Прежде чем приступить к изложению положений новой теории и механизмов эрозивных поражений и язвообразования необходимо сразу выделить то, что является основой – «альфой» и «омегой» - взаимодействия макроорганизма (организма человека) и микроорганизма (*Helicobacter pylori*).

1. «АЛЬФА»

Кислотно-пептический фактор ↔ *Helicobacter pylori* ↔ Иммунная система
(«весы» Авраменко – Гоженко)

В данных «весах» главная роль отводится распределению энергозатрат НР-инфекции по 3-м направлениям:

1-е направление – затраты на жизнедеятельность НР-инфекции и, в первую очередь, на митоз [20, 34];

2-е направление – затраты на борьбу с иммунной системой человеческого организма. Как известно, для борьбы с НР нейтрофилы выделяют большое количество свободных радикалов, призванных уничтожить НР-инфекцию, в ответ на что бактерия формирует свою антиоксидантную систему, выделяя большое количество каталазы и супероксиддисмутазы [20, 34, 115, 336];

3-е направление – затраты на изменение pH среды вокруг себя с целью: а) создания оптимума разницы pH – 1,4 - между внутренней pH среды бактерии и pH желудочного сока, что формирует условия для электрохимических реакций для пополнения энергетических запасов НР [34, 274]; б) нейтрализации негативного действия пепсина на НР-инфекцию (при pH среды выше 4, ни пепсин I типа (оптимум действия 1,8 – 2), ни пепсин II типа (оптимум действия 3,2 – 3,6) не активируются). Для этого НР выделяет фермент уреазу, который разлагает мочевины до аммиака и воды. Водный раствор аммиака, образующийся в этом слу-

чае, является едкой щёлочью (нашатырный спирт), нейтрализует соляную кислоту желудочного сока (образуется нейтральный хлорид аммония и вода), что приводит к повышению рН среды [20, 34, 207, 451].

В данной ситуации 1-е и 3-е (а) направления жизненно необходимы для размножения данного вида бактерий, в то же время затраты по 2-му и 3-му (б) направлениям необходимы для выживания в агрессивной среде желудка, которая до 1983 года считалась стерильной [20, 34, 303].

Вследствие такого взаимодействия между макро- и микроорганизмом формируется шаткое равновесие (патологический гомеостаз), при нарушении которого и происходит развитие патологического процесса в ЖКТ. Рассмотрим варианты этого нарушения:

1. Кислотно-пептический фактор ↔ Helicobacter pylori ↔ Иммунная система.

При сохранённом патологическом гомеостазе НР максимум энергии тратит на постоянную борьбу с кислотно-пептическим фактором и иммунитетом, остальную энергию – на минимальный уровень митоза, необходимого для выживания НР-инфекции в желудке. Данная ситуация характерна для латентной формы хронического гастрита типа В.

2. Helicobacter pylori ↔ Иммунная система.

Кислотно-пептический фактор

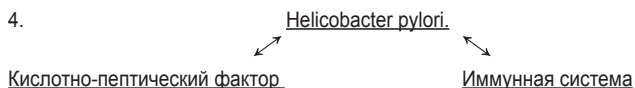
При снижении уровня кислотности, обусловленной как физиологическими особенностями развития ЖКТ (до 7-12 лет у детей уровень кислотности ниже, чем у взрослых)[20, 34, 167, 207], а так же влиянием извне: применение ингибиторов желудочной секреции [34, 275, 403, 416], стресс, курение [4, 20], заглатывание бронхиальной слизи при патологии бронхо-легочной системы и носоглотки [20, 251], дуоденогастральный рефлюкс [48], уровень энергозатрат сдвигается в сторону борьбы с иммунной системой и затрат на размножение.

3. Кислотно-пептический фактор ↔ Helicobacter pylori,

Иммунная система

При снижении уровня иммунной защиты, обусловленной как физиологическими особенностями развития иммунитета (до 7 лет у детей уровень иммунной защиты ниже, чем у взрослых [34, 167]; в период полового развития (подростковый возраст), в период угасания половой функции, в период беременности и лактации у женщин – иммунодепрессия за счёт гормональной перестройки) [13, 30, 40], при наличии в организме хронической патологии различных органов и систем, и, в первую очередь, патологии органов эндокринной системы и органов, входящих

в систему иммунной защиты (хроническое заболевание миндалин, воспаление аппендикулярного отростка) (теория единой иммунной и эндокринной системы)[37, 105] а также за счёт влияния извне: стресс (иммунодепрессия) [34, 105, 242, 265, 360], неблагоприятные экологические воздействия (вода, пища, воздух, радиационный фон) [6, 10, 92, 164, 175, 176, 189, 325, 355, 385], синдром дезадаптации [11, 91, 361, 372], операционные вмешательства (в первую очередь – на органах эндокринной и иммунной систем) [37] уровень энергозатрат сдвигается в сторону борьбы с кислотно-пептическим фактором и затрат на размножение.



При снижении уровня иммунной защиты и уровня кислотности желудочного сока, причины которых перечислены во 2-м и 3-ем пунктах, минимум энергозатрат идёт на борьбу с иммунитетом и кислотно-пептическим фактором, а максимум – для размножения НР-инфекции, что обуславливает самые благоприятные условия для быстрого нарастания бактериальной массы и при определённых условиях переход количества на новый качественный уровень патологии – трансформации хронического гастрита типа В в эрозивно-язвенный процесс в гастродуоденальной зоне [20, 34, 108]. Важно отметить, что стресс является универсальным фоном, создающим наилучшие условия для жизнедеятельности НР-инфекции, а также фактором, обуславливающим формирование механизма эрозивно-язвенных поражений пилоробульбарной зоны, что будет обосновано при изложении новой теории формирования эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны – теории «едкого щелочного плевка».

2. «ОМЕГА»

Вторым основополагающим фактором в понимании взаимоотношений организма человека и НР-инфекции является понимание стадийности развития хронического гастрита типа В и влияние этой стадийности на: 1) топографию расселения НР-инфекции; 2) концентрацию НР-инфекции; 3) уровень кислотности желудочного сока, с учётом того, что НР-инфекция относится к этиологическому фактору второго типа (клинические проявления развиваются при наличии определённого уровня бактериальной массы; снижение уровня обсеменённости НР-инфекцией слизистой желудка, даже без полного удаления агента, приводит к клиническому выздоровлению) [18, 20, 21, 34].

1-я стадия – стадия «первичного вселения»

Данная стадия характерна для детей до 7 – 10 лет, когда иммунная система ещё до конца не сформирована, а уровень кислотности – ниже, чем у взрослого организма. В такой ситуации наиболее «удобной» зоной для первичного внедрения является антральный отдел желудка, где пилорические железы, секретируя бикарбонаты, создают более щелочную среду, удобную для формирования первичного очага НР-инфекции [34, 167, 303]. Первичное внедрение НР-инфекции часто проходит бессимптомно, что формирует латентную форму хронического гастрита типа В [34, 109, 167]. Однако в ситуации, когда идёт активное размножение НР-инфекции в антральном отделе, влияние её на уровень секреции соляной кислоты, и, следовательно, на весь кислотно-пептический фактор, резко возрастает. Раздражая G-клетки, НР повышает уровень гастрин-релизинг-фактора, и, следовательно, уровень кислотности желудочного сока (гиперацидность). В такой ситуации распространение НР-инфекции в тело желудка резко ограничено в виду того, что НР сам создаёт для себя «кислотный барьер» [34]. Схематически данную стадию можно представить следующим образом (рис.26).



Рис.26 Схема стадии «первичного вселения»

Данная стадия наиболее благоприятна для эрадикации: НР-инфекция «зажата» на небольшом пространстве в узком месте – на слизистой антрального отдела желудка. Удаление НР приводит к удалению причины, вызывающей раздражение G-клеток, что приводит к снижению уровня гастрин-релизинг-фактора и стабилизации кислотности на уровне, соответствующей нормацидности, что и подтверждается результатами наших исследований.

2-я стадия – стадия формирования «пангастрита»

Данная стадия, судя по данным нашего исследования, начинается примерно с подросткового возраста (с 11- 14 лет) и длится примерно до 40-45 лет. Формирование пангастрита обусловлено резкой дестабилизацией гормональной и иммунной системы в период полового созревания, а также изменением социального статуса индивидуумов, а именно: выход в самостоятельную жизнь и участие в различных социальных группировках: обучение в организованных коллективах (средние специальные и высшие учебные заведения, и т.п.) [17, 34]; для мужчин – служба в вооружённых силах, часто не в местах основного проживания, что резко повышает психологическую нагрузку и формирует синдром дезадаптации [34, 35, 361]. У женщин – гормональные сдвиги, связанные с беременностью и периодом лактации, а также стрессы, связанные с уходом за ребёнком, что также приводит к иммунодепрессии и активации гастрита типа В [14]. Также сам процесс вступления в брак, который требует глубокой психо-эмоциональной перестройки, связанной как с изменением быта, так и с формированием чувства ответственности перед семьёй, а также взаимоотношений с родственниками; расторжение брака [34, 185, 607]. Кроме того важную роль в формировании пангастрита является социальная деятельность индивидуумов (характер трудовой деятельности), общественная жизнь и политическая обстановка в стране [34, 39, 185, 411]. В данной ситуации идёт ретроградное заселение НР-инфекцией из антрального отдела в тело желудка, что сопровождается уменьшением раздражающего воздействия НР на G-клетки вследствие снижения концентрации бактерий в антральном отделе и усиления нейтрализующего воздействия НР-инфекции на соляную кислоту вследствие нарастания концентрации бактерий в теле желудка (состояние патологического равновесия). Схематически данную стадию можно представить следующим образом (рис. 27).



Рис.27 Схема стадии формирования «пангастрита»

3-я стадия – стадия начальных изменений морфологии желез слизистой желудка и формирования функциональной гипоацидности (анацидности)

Данная стадия формируется после 45 лет и может длиться до 60 лет, когда НР-инфекция максимально перемещается в тело желудка и максимально оказывает нейтрализующее воздействие на HCl, а в антральном отделе она выявляется либо при минимальной концентрации в активной форме, либо в виде кокков I I типа, готовых к выходу в кишечник, либо присутствует смешанный вариант [20, 34]. В такой стадии начинается морфологическое изменение слизистой антрального отдела: при гистологическом исследовании очень часто выявляются атрофия, дисплазия и метаплазия разной степени выраженности, что подтверждается результатами наших исследований. Схематически данную стадию можно представить следующим образом (рис.28).

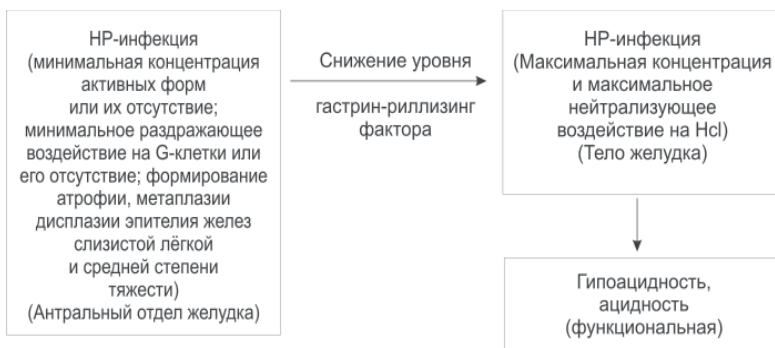


Рис.28 Схема стадии начальных изменений морфологии желез слизистой желудка и формирования функциональной гипоацидности (анацидности)

2-я и 3-я стадия – обратимы: после успешной эрадикации уровень кислотности восстанавливается; атрофия, метаплазия и дисплазия эпителия желез слизистой лёгкой и средней степени тяжести претерпевают обратное развитие, что подтверждается как нашими исследованиями, так и результатами работ других исследователей [20].

Для 2-ой и 3-ей стадии характерно и наличие внутриклеточных форм НР-инфекции, когда НР блокирует функцию париетальной клетки изнутри [34]. Данные состояния также подвержены коррекции при проведении эрадикации по предложенной нами схеме [161]. Это тем более значимо, учитывая тот факт, что наличие НР вблизи ядра париетальной клетки,

особенно в период митоза, может привести к увеличению риска мутации, а при ослабленном иммунитете – к развитию рака желудка [24, 34].

4-я стадия - стадия формирования полной атрофии желез слизистой желудка.

Данная стадия в классическом виде отмечается уже после 65 лет, когда отмечается атрофия эпителия желез как слизистой антрального отдела, так и тела желудка, что сопровождается органической выраженной гипоацидностью или анацидностью [202, 350]. В данной стадии активные формы НР-инфекции выявляются редко, при небольшой концентрации, или вообще не выявляются, а отмечается наличие только кокков I I –го типа, имеющее, с нашей точки зрения транзитный характер. Это подтверждает ту точку зрения, что для нормальной жизнедеятельности активных форм НР-инфекции необходима полноценная слизистая желудочного типа [34, 66]. Схематически данную стадию можно представить следующим образом (рис.29).

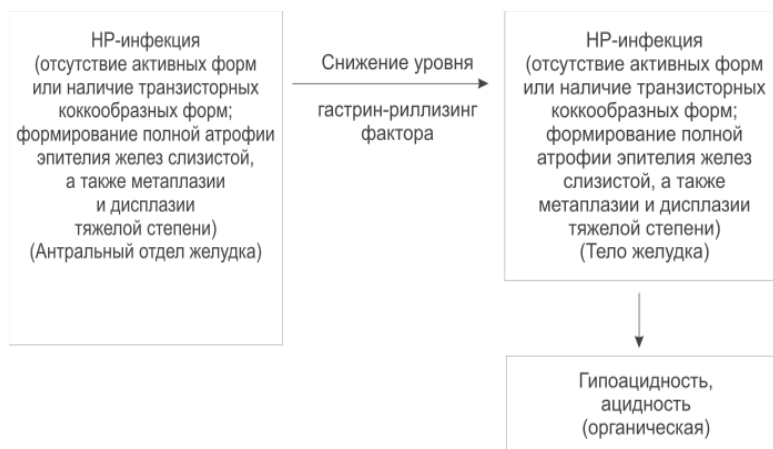


Рис. 29 Схема стадии формирования полной атрофии желез слизистой желудка

Данная стадия не является обратимой; атрофия, метаплазия и дисплазия эпителия слизистой тяжёлой степени относится к предраковому состоянию, что диктует необходимость своевременного выявления и полноценной эрадикации НР-инфекции до развития данных патологических изменений [34, 54, 167, 303, 350].

Наличие стадийности развития хронического гастрита типа В требует детального индивидуального обследования каждого пациента с

целью получения полноценной информации, что возможно при проведении предложенного нами комплексном обследовании больных [301].

Важно отметить, что сейчас нет четкой возрастной градации развития стадий хронического гастрита типа В, так как на данный процесс оказывают своё влияние как внешние факторы (экология места обитания, стиль работы, участие в социальных группировках при выходе в самостоятельную жизни, отношения в семье, обстановке в стране, где живёт больной), так и внутренние факторы (психоэмоциональный статус самого больного, вредные привычки – алкоголь, курение, употребление наркотиков), что требует индивидуального подхода при диагностике и лечении, чему наиболее полно отвечают предложенные нами схемы комплексного обследования и лечения больных, основанные на глубоком знании патофизиологии хронического хеликобактериоза, а также рациональной фармакотерапии, основанной на знаниях свойства препаратов, применяемых в эрадикационных схемах, и с учётом свойств самой НР-инфекции [12, 20, 34, 115, 336, 347, 360, 428, 467, 661].

1.4.3 Основные положения теории «едкого щелочного плевка»

Теория « едкого щелочного плевка»

(Авраменко А.А, Гоженко А.И., 2007г.)

Прежде, чем излагать положения новой теории язвообразования, необходимо акцентировать внимание на те противоречия во взглядах на этиологию и патогенез, которые существуют в мировой гастроэнтерологии. Прежде всего, это доводы учёных, которые не признают роль НР в этиологии ЯБ. Их возражения сводятся к следующему:

1) только у 1 из 8 инфицированных развивается язвенная болезнь;

2) органосохраняющие операции по поводу ЯБ не оказывают существенного влияния на колонизацию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки НР-инфекцией, однако ведут в большинстве наблюдений к ликвидации язвы;

3) высокий язвозаживляющий эффект наблюдается при применении современных мощных антисекреторных препаратов (Н₂ – гистаминоблокаторов и др.), несмотря на сохранение НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки;

4) частота колонизации слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки не связана с полом, в то время как язвенной болезнью (особенно дуоденальной локализации) болеют преимущественно мужчины,

5) ЯБ имеет полициклическое течение, причём язвы заживают при лечении, без лечения и даже вопреки лечению, несмотря на персистенцию НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки;

6) образование язв может вызвать гиперсекреция НСІ и пепсина и в отсутствие НР [328, 389].

7) отрицание некоторыми исследователями связи НР-инфекции, которой отводят роль сапрофитов или вторичной инфекции, с патологическими изменениями слизистой [267, 389, 537], так как инфекционная концепция этиологии ЯБ пока не может объяснить одиночности язвенного дефекта, смену рецидивов и ремиссий, сезонность обострений и другие явления [389]. Однако следующие факты подтверждают роль НР-инфекции в развитии язвы:

1) частое выявление НР-инфекцией у больных ЯБ;

2) язва развивается значительно чаще в группе НР-инфицированных, чем в группе неинфицированных, что подтверждается при длительном наблюдении за НР-инфицированными пациентами;

3) значительное снижение частоты рецидивов язвы – с 60-100 до менее чем 15% наблюдается при эрадикации НР [389, 668].

Остаются необъяснимыми подтверждённые факты:

1) ЯБ может развиваться при любом типе и степени кислотообразующей функции, в том числе и при гипоахлоргидрии. От степени гиперсекреции не зависят сроки рубцевания язв, она не влияет на характер обострений, а при наступлении ремиссии уровень секреции не изменяется и остаётся постоянным, таким же как и в момент обострения [34, 121].

2) формирование медиогастральных язв происходит на фоне нормацидности и при гипоахлоргидрии, причём средние размеры язвенных дефектов в 2-3 превосходят средние размеры язв пилоробульбарной зоны [342].

3) типичная локализация медиогастральных язв – средняя - верхняя трети тела желудка по малой кривизне, в то время как желудочный сок концентрируется после секреции на дне желудка по большой кривизне [342].

4) противоречия в понимании этиологии и патогенеза язвообразования отражаются на понимании клинических проявлений ЯБ. Так, такой типичный симптом, как изжога, который трактуется, как проявление гиперацидности, отмечается при любом уровне кислотности [34, 42].

Учитывая ряд противоречий в понимании этиологии и патогене-

за язвообразования, который невозможно объяснить лишь с позиции дисбаланса между факторами агрессии и защиты, взаимодействующими на местном уровне, исследователи данной проблемы вынуждены признать, что покров таинственности, скрывающий, по выражению Ж. Крювелье, основные причины и механизмы развития ЯБ, не рассеян полностью и до настоящего времени [403].

Таким образом, суммируя всё выше сказанное, можно прийти к неутешительному выводу: современная гастроэнтерология по взглядам на этиологию и патогенез ЯБ, а также роли ХГ типа В в этом процессе, находится в глухом тупике и причины этого, с нашей точки зрения, начались с постулата, который был выдвинут в 1910 году Шварцем: «Без кислоты - нет язвы» и трактовался как раньше, так и до сих пор, как «Кислота – причина язвенного дефекта». Открытие НР инфекции выдвинуло новый постулат «Без НР-ассоциированного гастрита - нет язвы», однако схемы лечения продолжают включать наряду с антихеликобактерными препаратами и препараты, подавляющие выработку НСІ – ИПП [34, 167, 303]. Вся беда в том, что каждый постулат выдвигался по отдельности, что привело к одностороннему, а значит, не полному видению проблемы. Мы попробуем показать, в чём заключается данная проблема, преобразуя и объединяя в единую формулировку эти постулаты.

Прежде всего, заменим в первом постулате слово «Кислота» на фразу «Кислая среда желудка», что является более правильным, а второй постулат заменим выражением «Слизистая желудка, на которой обитает НР-инфекция» и сольём оба постулата в новую формулировку: «Без кислой среды желудка, на слизистой которого обитает НР-инфекция, нет язвы». Теперь упростим это выражение и получим следующую формулировку «Без кислой среды желудка, в которой обитает НР-инфекция, нет язвы». Переставив местами слова, мы получим окончательную формулировку: «Без НР-инфекции, которая обитает в кислой среде желудка, нет язвы», что не противоречит знаниям ни о среде обитания, ни о топографической зоне ЖКТ, где развиваются активные формы НР.

Важность данной формулировки заключается в том, что она имеет **два толкования:**

1) По отношению к слизистой желудка агрессивны и среда желудка, и агрессор, который в ней обитает – НР;

2) По отношению к слизистой желудка агрессивен в основном НР, а кислая среда желудка является лишь его средой обитания, которая является агрессивной по отношению к самой хеликобактерной инфекции.

Второе толкование полученной нами формулировки является во всех отношениях достоверным, так как она объясняет, почему язвенные дефекты образуются при любом уровне кислотности: **язвенные дефекты образуются при любом уровне кислотности потому, что кислотно-пептический фактор не повреждает слизистую гастродуоденальной зоны!**

Почему верно это выражение? Данное выражение верно потому, что кислотно-пептический фактор и факторы, которые защищают слизистую от его повреждающего действия, заложены в нас генетически и работают, что уже давно было доказано, синхронно: как только нарастает уровень HCl, так сразу же поднимается уровень бикарбонатов [34, 121, 257]. У организма имеется не один уровень защиты: бикарбонаты, желудочная слизь, простагландины, хорошо развитая система кровообращения, быстрый процесс регенерации самого желудочного эпителия, что сравнимо с компьютерной программой с 5-ю степенями защиты: пока действует хоть одна степень защиты, программа не будет повреждена. Однако когда наступает истощение всех защитных сил слизистой, т.е. наступает атрофия, параллельно наступает и атрофия желез, вырабатывающих фактор агрессии – кислотно-пептический фактор [34, 202, 350], а повреждения всё равно наступают, особенно при ЯБЖ у лиц пожилого возраста.

Кроме того, последние исследования гистологов ставят под сомнение мнение о том, что ведущим звеном патогенеза ЯБ является нарушение баланса между кислотно-пептической агрессией желудочного сока и элементами защиты СОЖ, приводящее к преобладанию агрессивных факторов, главное место среди которых отводится активным водородным ионам (АВИ), секретируемым париетальными клетками. Авторы исследований указывают на то, что общепринятая концепция о том, что слизь и бикарбонаты являются важнейшими факторами защиты СОЖ и СО ДПК из-за отсутствия способа получить реальное изображение АВИ нашла своё отражение лишь в виде теоретической схемы, включающей механизмы секреции АВИ и факторы защиты СО от их повреждающего действия [369, 675]. При окрашивании СОЖ нитросиним тетразолием, который под воздействием АВИ превращается в тёмно-синие кристаллы формазана, выясняется, что АВИ расположены диффузно и равномерно по всей глубине СО дна желудка. Даже относительно большое по сравнению с другими с другими местами скопление АВИ, наблюдаемое в зоне стыков эпителиальных клеток, не вызывает повреждения клеток СО. СОЖ окрашивается в зонах локализации не только париетальных, но и поверхностных клеток, секретирующих слизь и бикарбонаты [369].

Но наиболее интересным является то, что интенсивность окраски СО пилорического отдела не уступает таковой в других участках желудка, хотя по существующим взглядам СО данного отдела желудка не должна была окрашиваться столь интенсивно, что свидетельствует о том, что АВИ располагаются диффузно и равномерно по всей толщине СО, не нарушая её целостности [369].

Кроме того, обвиняя кислотно-пептический фактор в повреждении слизистой гастродуоденальной зоны, никто не удосужился сопоставить картину повреждения, которая наблюдается при ЯБ, с данными трёх наук – биохимии, токсикологии и судебной медицины, которые описывают – как должно выглядеть повреждение слизистой при контакте с кислотой. При контакте с кислотой на слизистой образуется коагуляционный (сухой) некроз – некроз белковой ткани, который характеризуется как плотное образование [16, 145]. По данным судебной медицины, в местах контакта с кислотой возникает раздражение, воспаление, ожог, разрушение тканей. Омертвевшие ткани образуют плотноватые струпы, слегка возвышающиеся над остальной неповреждённой тканью и окружённые участками воспаления. Под воздействием H^+ происходит расщепление гемоглобина: за счёт образующихся дериватов его (гематопорфирин, метгемоглобин, кислый гематин) ткани приобретают тёмно-коричневый или буровато-чёрный цвет, что на практике подтверждается лишь в ситуации желудочно-кишечного кровотечения [16, 145].

В зависимости от вида повреждающего фактора в ситуации, когда не происходит расщепление гемоглобина, струп имеет свою характерную окраску. Так струп, который образуется после ожога азотной кислотой, имеет характерную жёлтую окраску; после ожога серной кислотой – буро-чёрную окраску, а после ожога соляной кислотой повреждённая слизистая характеризуется серо-аспидным цветом (серо-чёрным цветом, с синюшным оттенком), при этом слизистая повреждена на большом протяжении [16, 83, 414]. Складки слизистой оболочки желудка становятся сухими, ломкими или сглаженными, вследствие чего слизистая оболочка уплощается, становится тонкой, плотной, но прободения стенки желудка при повреждении слизистой соляной кислотой обычно не происходит. Заживление также имеет свои особенности: ткань заживает под струпом, который отторгается пластами, и пока слизистая окончательно не восстановится, струп с места повреждения полностью не отпадает [16, 83, 414].

Мы считаем, что картина повреждения слизистой за счёт экзогенного попадания соляной кислоты является истинной для повреждающего дей-

ствия HCl, так как защитные свойства слизистой в данный момент не активированы и наступает действительное нарушение равновесия между фактором агрессии и факторами защиты. Но на практике при эндоскопическом обследовании больных с ЯБ определяется совершенно иная картина.

Как же выглядят истинные язвы при ЯБ с локализацией в различных зонах ЖКТ? Ответ на этот вопрос дают снимки (рис.30, 31, 32, 33).

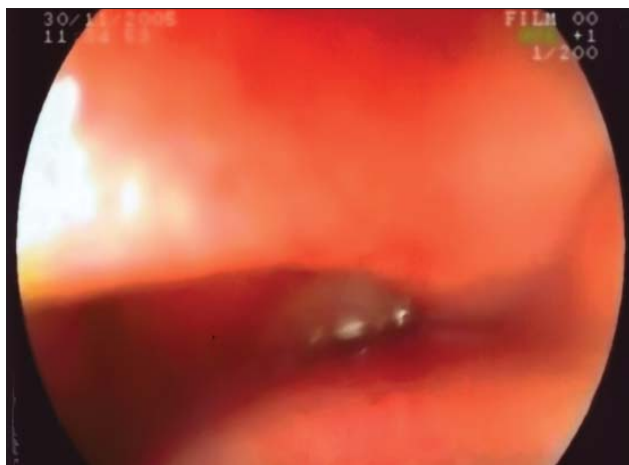


Рис.30 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе.



Рис.31 Язва антрального отдела желудка (препилорическая зона) в активной стадии.



Рис. 32 Язва тела желудка по малой кривизне в средней трети в активной стадии.

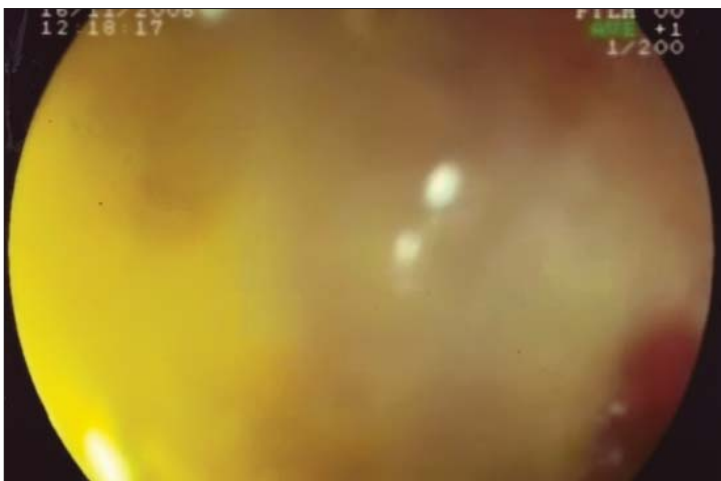


Рис. 33 Некроз, покрывающий язвенный дефект в активную стадию.

Как видно из этих снимков, а так же исходя из личного 15-ти летнего стажа эндоскописта, истинная язва ЖКТ имеет совершенно иной вид: язвенный дефект имеет локальный характер; фибрин и некроз, которые покрывают дефект, имеют серо-белый или жёлтый цвет (в зависимости от стадии заживления дефекта)[56]; очень часто отмечается выраженный воспалительный вал по периферии, что создаёт картину кратера и никогда не отслеживается возвышение некроза над здоровой

тканью [342]; некроз имеет рыхлый характер в 100 % случаев, что позволило нам легко его снимать при проведении биохимических исследований по идентификации повреждающего фактора.

Заживление язвенного дефекта при ЯБ имеет тоже свою характерную динамику: первоначально в первой фазе дефект имеет ту картину, которая была описана выше. Через 7-14 дней отёк по краям начинает спадать, язва начинает уплощаться по глубине, что приводит к относительному увеличению размера язвы. Параллельно идёт очистка дна от некроза и появляется краевой ободок грануляционной ткани. На 21-24 день повреждённая поверхность по мере заживления разбивается на отдельные небольшие участки (стадия неполной эпителизации или стадия «сливных» эрозий). В дальнейшем в зависимости от состояния ткани и влияния ряда как эндогенных, так и экзогенных факторов, место повреждения заживает по трём типам: по слизистому типу, в виде «белого» рубца (тонкий нежный рубец) или в виде «красного» рубца (грубый толстый рубец) [342].

Кроме того, повреждение соляной кислотой доходит до плотного мышечного слоя стенки и не идёт дальше, что характеризуется редкими явлениями перфорации, в то время как перфорации при ЯБ не такое уж редкое явление [16, 34]. Так же по окончании лечения ЯБ и ХГ типа В как с применением ИПП, так и без них, после успешной эрадикации отмечается «феномен отдачи» - повышение кислотопродукции желудка (после ИПП – по меньшей мере 8 недель), что, однако, не приводит к новому язвообразованию [21, 317, 488, 496]. Кроме того, при проведении экспериментальной работы на животных для получения изъязвлений слизистой тонкой кишки последнюю орошают соляной кислотой при концентрации 80-130 ммоль/л [117], в то время как по данным наших исследований концентрация свободной соляной кислоты в желудочном соке, достигающая 80 ммоль/л и выше – очень редкое явление. Нами было зафиксировано только 3 случая из 321-го исследования (0,9%): 1 случай (0,3%)(концентрация HCl – 81 ммоль/л) – у больного хроническим хеликобактериозом без эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны в активную фазу; 1 случай (0,3%)(концентрация HCl – 89 ммоль/л) – у больного хроническим хеликобактериозом с язвенным поражением выходного отдела желудка в активную фазу; 1 случай (0,3%) (концентрация HCl – 80 ммоль/л) – у больного хроническим хеликобактериозом с язвенным поражением луковицы 12-ти перстной кишки в стадию начальной эпителизации, что больше говорит об исключении из правил, чем о закономерности.

Таким образом, сопоставив все данные, мы можем обоснованно снять обвинение с кислотно-пептического фактора как фактора повреждения, учитывая ещё и его тропность к некротической ткани и роль в очистке язвы от некроза, что ещё больше подчёркивает несоответствие во взглядах на роль кислотно-пептического как первичного и основного фактора агрессии (получается, что кислотно-пептический фактор сначала разрушает слизистую, а затем способствует её заживлению?) [134].

Теперь возникает закономерный вопрос: «Если не кислотно-пептический фактор, то какой фактор является фактором повреждения?». Для ответа на этот вопрос необходимо опять обратиться к некоторым сведениям по биохимии, токсикологии и судебной медицины. Рыхлый некроз серо - белого цвета, глубокие повреждения с выраженным перифокальным воспалением, тенденция к глубоким повреждениям вплоть до перфорации характерны для повреждений другим классом химических веществ - едкими щелочами. Щёлочи действуют своими гидроксильными ионами (ОН-ионами). В отличие от кислот щёлочи, действуя на белок большими массами гидроксильных ионов, вызывают его набухание, затем расплавление и разжижение с образованием щелочных альбуматов, легко растворимых в воде. Благодаря растворяющему действию щёлочи легко проникают в глубину тканей, образуя толстый слой влажного (колликвационный) некроза, который характеризуется рыхлостью, что определяет большую глубину повреждения и длительный период заживления. Едкие щёлочи легко растворяют не только слизистую оболочку, но и мышечную ткань, что часто приводит к перфорации органов [16, 83, 145].

Какая же едкая щёлочь может образоваться в полости желудка и нанести повреждение ткани? Единственным веществом, которое образуется в полости желудка и которое в водном растворе относится к едким щёлочам, является аммиак (при контакте с влагой газовой смеси полости желудка, с нашей точки зрения, образует гидроокись аммония – нашатырный спирт, отличающийся особо раздражающим и глубоким прижигающим действием, при продолжительном воздействии которого происходит отслоение слизистой оболочки в виде пузырей с последующим развитием некроза) [16, 145]. Как известно все штаммы НР-инфекции характеризуются одним общим свойством – наличием у них фермента уреазы, который разлагает мочевины до аммиака, идущего на нейтрализацию соляной кислоты кислотно-пептического фактора. Однако не весь аммиак при этом идёт на нейтрализацию: часть аммиака скапливается в просвете желудка («остаточный» аммиак – ОА). Чем выше концентрация и площадь расселения НР-инфекции на слизистой

желудка, тем выше концентрация ОА в составе газовой смеси полости желудка [52].

Важно отметить, что предположения о возможной роли аммиака как фактора повреждения высказывались и раньше [515], и, что самое интересное, было подтверждено в экспериментальных работах японскими учёными. Они изучали действие мочевины и продуктов её ферментативного гидролиза на слизистую оболочку желудка крыс. Ими было определено, что мочевина в концентрации 0,25 – 2,5 мг/мл не вызывает патологических изменений в желудке подопытных животных. После введения через зонд под уретановым наркозом 100 – 1000 ЕД уреазы концентрация аммиака резко увеличивалась, при этом одновременно отмечалось негативное действие уреазы на моторную функцию желудка и желудочный кровоток. Но самое главное, что было ими установлено: повышение концентрации аммиака вызывает некротические повреждения слизистой оболочки желудка, то есть в эксперименте было доказано, что продукты разложения мочевины с участием уреазы НР оказывают прямое деструктивное влияние на слизистую оболочку желудка и могут участвовать в патогенезе гастрита и ЯБ! [335].

1.4.4 Горизонтальный и вертикальный механизм формирования язвенных дефектов разной локализации.

Но каков же механизм, приводящий к появлению в полости желудка у человека высококонцентрированного водного раствора аммиака - нашатырного спирта, и роль его в формировании язвенных дефектов различной локализации при ЯБ? Для ответа на этот вопрос мы должны обратиться к некоторым положениям из физики и аэрогидродинамики, которые универсальны и приемлемы как для машин, так и для живых биологических систем [135, 343, 380, 409].

Концентрация ОА в полости желудка будет зависеть от двух факторов: от количества его поступления в полость желудка и количества его удаления из полости желудка. Взяв на вооружение понятие о полости желудка как о ёмкости с определённым объёмом, в котором имеются два канала для удаления ОА – полость пилорического жома с переходом в 12-ти перстную кишку и полость кардиального жома с переходом в пищевод, можно провести аналогию с задачей из школьного курса по математике о бассейне и двух трубах с одним отличием: трубы служат для удаления содержимого бассейна, в то время как поверхность стенки бассейна или частично (при локализации НР-инфекции на слизистой только антрального отдела или тела желудка) или полностью

(при наличии пангастрита) продуцируют содержимое (в данном случае – аммиак).

Количество поступления ОА в полость желудка, как указывалась выше, напрямую зависит от площади расселения и концентрации на слизистой НР-инфекции, то есть от количества бактерий – бактериальной массы. Количество удалённого ОА будет зависеть от диаметра «труб» - пилорического жома и кардиального жома [135]. Исходя из наших данных, основную роль в данном процессе нужно отнести пилорическому жому, так как у всех обследованных кардиальный жом был хорошо сомкнут без выраженного визуального зияния, в то время как диаметр пилорического канала и тонус его стенки разительно отличался по группам (о роли кардиального жома в процессе удаления аммиака будет сказано ниже).

Исходя из данных наших исследований было выяснено, что при формировании язв луковицы 12-ти перстной кишки диаметр пилорического канала составляет в среднем $0,73 \pm 0,02$ см и тонус пилорического жома - $8,29 \pm 0,53$ с., в то время, как при формировании пилорических и пилоробульбарных язв диаметр пилорического канала составил $0,36 \pm 0,11$ см, а для препилорических язв - $0,1 \pm 0,12$ см и тонус пилорического жома - $11,2 \pm 0,61$ с.

Данная тенденция вполне объяснима с точки зрения законов аэрогидродинамики и анатомии данной зоны. При прохождении газа из объёмной полости (тело желудка) через отдел с постепенным уменьшением площади сечения (антральный отдел желудка (форма – усеченный конус) в узкое пространство, имеющее определённый диаметр (пилорический канал), формируется так называемое сопло Борда, которое характеризуется повышением плотности газа и формированием стойкой газовой струи [409]. Однако окончательное место формирования наибольшего давления струи газа и его концентрации наблюдается в месте контакта газовой струи с препятствием на его пути [380]. В данной ситуации таким препятствием выступает стенка луковицы 12-ти перстной кишки, у которой концентрированный аммиак, вступивший в реакцию с H_2O , образует щелочную каплю гидроксида аммония, что и приводит к образованию язвенного дефекта. Данное утверждение подтверждается данными исследований профессора Решетилова Ю.И. о высокой влажности в полости желудка (85-96 %) и двенадцатиперстной кишки (98%), а также данными по эксплуатации холодильных аммиачных машин, для которых допустимый предел наличия влаги в аммиаке – не более 0,2%, так как при больших показателях влажности образуется большое

количество обладающего всеми химическими свойствами оснований гидроксида аммония, который разъедает цинковые и медные сплавы [103, 157, 520].

При уменьшении диаметра сопла концентрация аммиака и H_2O может повышаться и в самом канале, что может привести к образованию щёлочной и формированию дефекта или в самом канале или на выходе из него (пилорические и пилоробульбарные язвы). При стойком спазме пилорического жома аммиак и H_2O концентрируются и образуют щелочную каплю гидроксида аммония перед ним (препилорические язвы), учитывая тот факт, что антральный отдел желудка имеет форму усечённого конуса.

Формирование эрозивных поражений в луковице 12-ти перстной кишки имеет также свои особенности. Мелкие по размерам эрозии (до 0,4 см в диаметре) формируются при плотно сжатом пилорическом жоме, но при меньшей концентрации ОА в полости желудка, чем при ЯБ ДПК, что обуславливает формирование окончательной концентрации аммиака и H_2O лишь в выходном отделе пилорического жома и возникает эффект «впрыскивания» (под большим давлением мелкие капли гидроксида аммония разлетаются по всей слизистой луковицы, нанося лишь поверхностные повреждения при кратковременном контакте воздействующего фактора, что подтверждается эндоскопическими исследованиями). Формирование крупных эрозий (от 0,5 см и больше) имеет другой механизм. В данной ситуации привратник не сомкнут, а наоборот – довольно широко открыт (в среднем диаметр – $0,94 \pm 0,06$), а увеличение концентрации аммиака и H_2O наступает в анатомически узком месте – выходном отделе луковицы. Здесь контакт повреждающего фактора более длительный, чем при образовании мелких эрозий, но концентрация ОА в полости желудка меньше, чем при ЯБ, что обуславливает неглубокие, хоть и большие по размерам повреждения слизистой гидроксидом аммония, что подтверждается эндоскопическими исследованиями.

Как же создаётся повышенное давление и, соответственно, высокая концентрация аммиака в пилоробульбарной зоне? Согласно анатомии и физиологии ЖКТ главную роль в удалении содержимого из полости желудка выполняет перистальтическая волна.

Сразу же после приёма пищи происходит расслабление фундального отдела желудка (этот процесс называют аккомодацией); в результате желудок оказывается способным принять в себя достаточно большой объём пищи. Последующее перемешивание пищи с желудочным

соком и перемещение химуса происходит с помощью перистальтических сокращений стенки желудка. Волна зарождается в области расположения кардиального водителя ритма. Отсюда сокращения мышц распространяются со скоростью 10-40 см/с, постепенно усиливаясь, к пилорическому отделу [383, 515]. Выделяют три типа волн: первый тип – волны низкой амплитуды, длительность 5-20 с; второй тип – более высокой амплитуды, продолжительностью 12-60 с. Эти волны удерживают тонус желудка и способствуют медленному перемешиванию химуса, непосредственно прилежащего к стенке, с желудочным соком. По мере переваривания пищи в желудке возникает третий тип - особая перистальтическая волна, которая достигает такого повышения внутрижелудочного давления, при котором открывается пилорический сфинктер и порция химуса переходит в ДПК. Такую волну называют перистальтической волной пропульсивного характера, или пропульсивной волной, или систолическим сокращением пилоруса. Эти волны возникают в районе кардии, но наибольшее сокращение наблюдается в области пилоруса; частота этих волн – до 6-7 в 1 мин. Благодаря этой волне давление в области пилоруса возрастает до 20-30 см водного столба и становится выше давления в ДПК, в то время как в фундальном отделе желудка внутрижелудочное давление при суммации тонического медленного сокращения мышц желудка этого отдела и быстрых фазовых сокращений, продолжающихся лишь 10-15 с, достигает 45-65 см водного столба [59, 383]. Скорость эвакуации зависит от консистенции и качественного состава пищи. Так, эвакуация жидкой пищи начинается практически сразу после её приёма; плотная пища сохраняется в желудке до 4 - 6ч, при этом белки и углеводы покидают желудок быстрее, чем жиры. Важную роль в процессах эвакуации содержимого желудка играет так называемая антро-дуоденальная координация – синхронное расслабление привратника при сокращении антрального отдела [60].

При стрессе происходит нарушение антро-дуоденальной координации (повышение тонуса пилорического сфинктера), усиливается перистальтика (гиперкинез), то есть скорость и глубина перистальтической волны резко возрастают, создавая ситуацию, которую вполне можно назвать эффектом «поршня» [60, 150, 228, 403]. При этом резко повышается давление и увеличивается концентрация аммиака и H_2O в препилорической зоне, что и влечёт за собой формирование выше изложенных механизмов повреждения пилоробульбарной зоны. Однако имеется ещё и экзогенный способ повышения внутрижелудочного давления – резкое давление на желудок извне (эффект «кузнечных мехов») в следствие: 1) резкого напряжения мышц передней брюшной

стенки (физический труд, занятие спортом); 2) при проведении массажа спины; 3) удара (случайного или умышленного) в область живота, 4) проведение лапароскопических операций (резкое повышение внутрибрюшного давления вследствие введения углекислого газа на 12-14 мм ртутного столба (16,3 – 19 см водного столба)[154, 429], что подтверждается нашими исследованиями. В данных случаях в соответствии с законом Паскаля давление повышается не только в брюшной полости, но и во всех полых органах, находящихся в ней, в том числе и в желудке [248, 457]. Встречаются и смешанные варианты. Все эти особенности можно сгруппировать в элементы «горизонтального» механизма формирования фактора повреждения.

По данным наших исследований при диаметре пилорического канала от 0,1 до 0,4 см и повышенном тоне пилорического замыкателя, при концентрации в полости желудка «остаточного аммиака» от 7,1 до 9,5 ммоль/л и при повышении внутрижелудочного давления при физической нагрузке от 45 до 100 см водного столба создаются условия для формирования явления «впрыскивания», когда повышение концентрации аммиака от 90 до 300 ммоль/л приводит к образованию капель концентрированной щелочи – гидроксида аммония, которые формируются уже на выходе из пилорического канала и под большим давлением разбрызгиваются по слизистой, образуя множественные, но не глубокие повреждения, известные как «эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки».

Графически данный процесс можно изобразить следующим образом (рис.34).

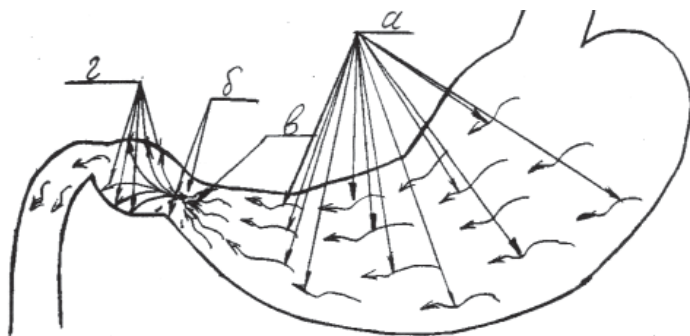


Рис.34 Механизм формирования эрозивных поражений луковицы 12-ти перстной кишки у больных хроническим хеликобактериозом:

а) направление потоков «остаточного» аммиака в полости желудка;

- б) пилорический жом в спастическом состоянии;
- в) место максимальной концентрации «остаточного» аммиака (препилорическая зона антрального отдела желудка);
- г) места эрозивных поражений слизистой луковицы 12-ти перстной кишки («разброс» по всей площади слизистой).

При диаметре пилорического канала от 0,8 до 2,0 см и отсутствии повышенного тонуса пилорического замыкателя, при концентрации в полости желудка «остаточного» аммиака от 6,8 до 11,1 ммоль/л и при повышении внутрижелудочного давления при физической нагрузке от 47 до 89 см водного столба создаются условия, когда повышение концентрации аммиака от 99 до 272 ммоль/л приводит к образованию капель концентрированной щелочи – гидроксида аммония в анатомически узком месте – в выходном отделе луковицы, где повреждения слизистой имеют касательный характер и по площади достигают размеров небольших язв, однако по глубине повреждения не отличаются от обычных эрозий («эрозивно-язвенный бульбит»).

Графически данный процесс можно изобразить следующим образом (рис.35).

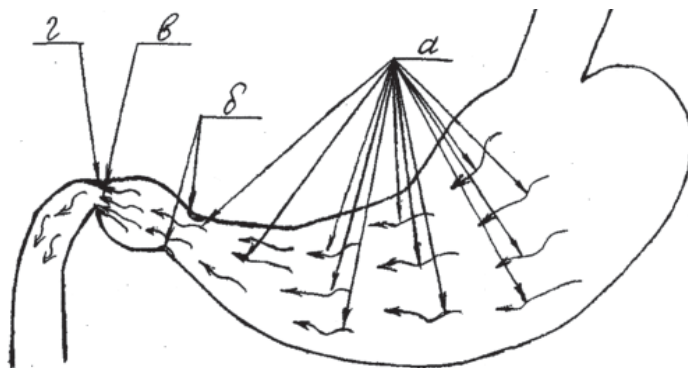


Рис.35 Механизм формирования эрозивно-язвенных поражений луковицы 12-ти перстной кишки у больных хроническим хеликобактериозом:

- а) направление потоков «остаточного» аммиака в полости желудка;
- б) пилорический жом в зияющем состоянии;
- в) место максимальной концентрации «остаточного» аммиака (выходной отдел луковицы 12-ти перстной кишки);
- г) места эрозивно-язвенных поражений слизистой луковицы 12-ти перстной кишки (выходной отдел луковицы 12-ти перстной кишки).

При диаметре пилорического канала от 0,4 до 0,9 см и повышенном тонусе пилорического замыкателя, при концентрации в полости желудка «остаточного» аммиака от 10,6 до 12,9 ммоль/л и при повышении внутрижелудочного давления при физической нагрузке от 76 до 100 см водного столба создаются условия, когда повышение концентрации аммиака от 88,1 до 146,6 ммоль/л приводит к образованию в локальном месте на слизистой оболочке луковицы 12-ти перстной кишки капле концентрированной щелочи – гидроксида аммония, которые приводят к повреждению слизистой стенки луковицы, известному как «пептическая язва 12-ти перстной кишки». Формирование «целующихся» язв луковицы 12-ти перстной кишки зависит от формы пилорического канала и луковицы, имеющих овальный просвет, обусловленный как индивидуальными анатомическими особенностями, так и являющихся следствием патологической деформации (рубцовая деформация).

Графически данный процесс можно изобразить следующим образом (рис.36).

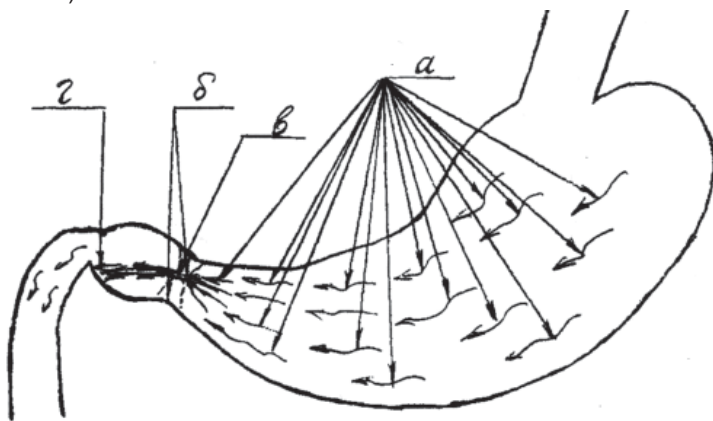


Рис.36 Механизм формирования язвенных поражений луковицы 12-ти перстной кишки у больных хроническим хеликобактериозом:

- а) направление потоков «остаточного» аммиака в полости желудка;
- б) пилорический жом в полусомкнутом состоянии;
- в) место максимальной концентрации «остаточного» аммиака (пилорический канал) в виде устойчивого плотного потока;
- г) место язвенных поражений тканей стенки луковицы 12-ти перстной кишки (любой отдел луковицы 12-ти перстной кишки).

При диаметре пилорического канала от 0,1 до 0,6 см и выраженном спазме пилорического замыкателя, при концентрации в полости желудка «остаточного» аммиака от 9,6 до 12,9 ммоль/л и при повышении внутрижелудочного давления при физической нагрузке от 72 до 100 см водного столба создаются условия, когда повышение концентрации аммиака от 76,7 до 300 ммоль/л приводит к образованию капель концентрированной щелочи – гидроксида аммония, в препилорической зоне, в пилорическом канале и в месте перехода пилорического канала в луковицу 12-ти перстной кишки, где формируются дефекты слизистой, известные как «препилорическая язва» и пилоробульбарная язва».

Графически данный процесс можно изобразить следующим образом (рис.37).

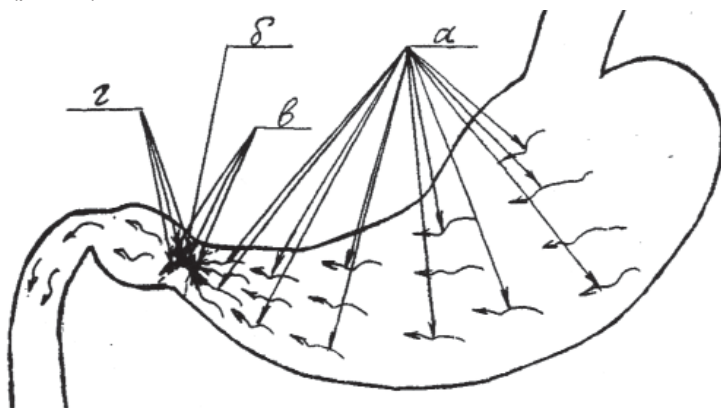


Рис.37 Механизм формирования язвенных поражений в препилорической зоне антрального отдела желудка, в пилорическом канале и в пилоробульбарной зоне у больных хроническим хеликобактериозом:

- а) направление потоков «остаточного» аммиака в полости желудка;
- б) пилорический жом в спастическом состоянии;
- в) места максимальной концентрации «остаточного» аммиака (препилорическая зона антрального отдела желудка, пилорический канал и пилоробульбарная зона);
- г) места язвенных поражений (препилорическая зона антрального отдела желудка, пилорический канал и пилоробульбарная зона).

Как же формируется механизм образования язв тела желудка (медиастральные язвы)? Данный механизм имеет свои особенности, за которые его можно назвать «вертикальным» механизмом. При анализе концентрации, топографии расселения и местоположения НР по отношению к париетальной клетке (внеклеточное или внутриклеточное) выясняется одна особенность: в области малой кривизны тела желудка (в области локализации язв) НР определяется при высокой концентрации – (+++) – (++++), но при этом либо частично, либо полностью находится внутриклеточно в париетальных клетках, при этом либо частично, либо полностью блокируя выработку соляной кислоты этой зоны. В тоже время под язвенным дефектом на слизистой по большой кривизне тела желудка НР также определяется при очень высокой концентрации – (++++), но при этом вся бактериальная масса находится вне париетальных клеток на поверхности слизистой.

В антральном отделе желудка активные формы НР, способные к производству аммиака в активную фазу патологического процесса либо вообще отсутствуют (по нашим данным - в 36,4% случаев), либо находятся при концентрации намного меньшей, чем в теле желудка (по нашим данным – в 5 - 45 раз). Такая особенность расположения НР на слизистой желудка определяет мощный поток ОА, который образуется именно в теле желудка по большой кривизне и устремляется снизу – вверх к малой кривизне, подвергая слизистую этой зоны, лишённой кислотной защиты, угрозе щелочного повреждения. Однако этого недостаточно: окончательное повышение давления и концентрации аммиака и H_2O в области будущего повреждения, приводящее к образованию гидроксида аммония, происходит при физической нагрузке (по нашим данным у всех пациентов в 100% случаев). Это обусловлено особенностью сокращения мышц передней брюшной стенки: они сокращаются снизу – вверх, передавая направление сокращения на желудок (со дна – к малой кривизне) и резко усиливая движение ОА к зоне будущего поражения, которое чаще всего встречается в средней трети тела желудка (до 50,4%), в то время как частота встречаемости язв кардиального и субкардиального отделов желудка колеблется от 0,3 до 18,4% [59, 62, 383, 418, 419]. Также определённую роль в этом процессе играют особенности васкуляризации малой кривизны тела желудка: участок малой кривизны ($2,3 \pm 0,3$ см) кровоснабжается лишь мелкими вторичными ветвями крупных желудочных артерий, что обуславливает его относительную гипоксичность, которая усиливается с возрастом при развитии атеросклероза, и улучшает фон для внутриклеточного внедрения НР (НР – микроаэрофил), что приводит к нейтрализации кислотной

защиты, и, следовательно, способствует формированию язвенного дефекта [31, 96, 217, 356]. Поэтому язвенные дефекты данной зоны образуются не так часто, учитывая специфику формирования данного механизма, но при этом могут иметь размеры в 2-3 раза больше, чем в пилоробульбарной зоне, так как при формировании медиогастральных язв нет жёсткого направляющего сопла [342]. Кроме того, при ожоге едкой щёлочью граница некроза выходит далеко за пределы непосредственного действия щёлочи, что также объясняет большие размеры медиогастральных язв и достоверное ($p < 0,001$) несоответствие между размерами язв в луковице 12-ти перстной кишки (средние размеры $1,19 \pm 0,04$ см) и диаметром пилорического канала (средние размеры $0,73 \pm 0,02$ см) в активную стадию [16].

Таким образом, по нашим данным, при вертикальном формировании «щелочной капли» гидроксида аммония в желудке главную роль играют:

а) внеклеточные активные формы хеликобактерной инфекции с высокой концентрацией – (++++), которые располагаются на слизистой оболочке в теле желудка по большой кривизне и создают мощный поток «остаточного» аммиака при концентрации от 11,8 до 23,2 ммоль/л, направленный от большой кривизны тела желудка в сторону малой кривизны;

б) внутриклеточные активные формы хеликобактерной инфекции с высокой концентрацией – (++++), которые располагаются в париетальных клетках слизистой в теле желудка по малой кривизне и блокируют секрецию соляной кислоты, что приводит к исчезновению кислотной защиты этой зоны;

в) низкая концентрация активных форм НР или их отсутствие на слизистой антрального отдела желудка по большой и малой кривизне за зияющим пилорическим замыкателем (от 0,8 до 2,0 см);

г) повышение внутрижелудочного давления при физической нагрузке от 79 до 100 см водного столба, что в итоге концентрирует аммиак от 89,3 до 134 ммоль/л в области малой кривизны тела желудка, которая лишена кислотной защиты, что способствует образованию концентрированной щелочи – гидроксида аммония и повреждению слизистой, известному как «медиогастральная язва».

Графически формирование медиогастральных язв при «вертикальном» механизме, можно изобразить следующим образом (рис.38).

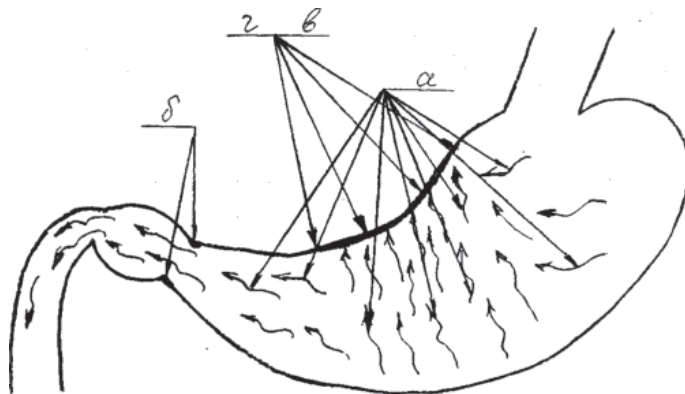


Рис.38 Механизм формирования медиогастральных язвенных поражений:
а) направление потоков «остаточного» аммиака в полости желудка;
б) пилорический жом в зияющем состоянии;
в) места максимальной концентрации «остаточного» аммиака (средняя треть – верхняя треть тела желудка по малой кривизне);
г) места язвенных поражений (ткани средней трети - верхней трети тела желудка по малой кривизне).

При отсутствии или недостаточной выраженности каких-либо элементов, формирующих механизмы, приводящие к эрозивно-язвенным поражениям гастродуоденальной зоны, активация патологического процесса может пройти в виде обострения хронического гастродуоденита без деструктивных проявлений. Графически это выглядит следующим образом (рис.39).

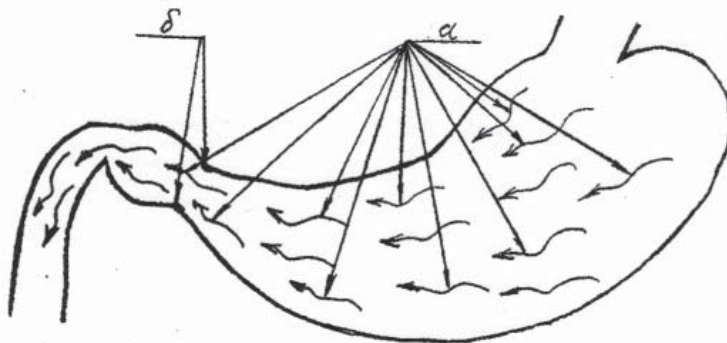


Рис.39 Направление потоков «остаточного» аммиака у больных хроническим хеликобактериозом без эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в фазу обострения:

- а) направление потоков «остаточного» аммиака в полости желудка;
- б) пилорический жом в зияющем состоянии.

Полученные нами данные не противоречат, а дополняют мнение большинства учёных, которые, признавая нозологическое единство ЯБЖ и ЯБДПК, считают, что целесообразно различать как минимум 2 клиничко-патогенетические формы ЯБ: пилородуоденальную и медиогастральную. Основаниями для такого подхода служат заметные различия в клинической картине, характере моторно-эвакуаторных и секреторных нарушениях желудка и ДПК, направленности вегетативных и психоэмоциональных расстройств и некоторых особенностях механизмах язвообразования [112, 196, 398, 403]. В ряде исследований показано, что патогенетическая значимость выраженности факторов агрессии и состояния факторов защиты СОЖ является неодинаковой при различной локализации язвенных поражений. Так, по мнению большинства учёных, на местном уровне при пилородуоденальных язвах большое значение имеют агрессивные факторы, а при медиогастральных – ослабление защитных механизмов, прежде всего - слизистобикарбонатного барьера, местный иммунологический дисбаланс, микроциркуляторная недостаточность, регенеративная дисфункция и др. [149, 403]. Здесь наше мнение расходится с общепринятым мнением, так как во главу данного мнения ставится роль кислотно-пептического фактора, как фактора агрессии, который постепенно ослабевает. С нашей точки зрения изменение уровня кислотно-пептического фактора и

механизмов защиты является лишь отражением стадийности ХГ типа В, который характеризуется топографическим перемещением НР, как основного поставщика этиологического фактора – ОА, о чем говорилось в начале главы, и, следовательно, изменением топографии возможного язвенного дефекта [23].

Различия между основными клинико-патогенетическими формами ЯБ касаются и функционального состояния основных отделов вегетативной нервной системы (ВНС). При пилородуоденальной язве преобладает тонус парасимпатического отдела ВНС, который сказывается на тонусе пилорического и кардиального жомов (повышается), усиливается двигательная активность желудка, наблюдается ускоренная и неритмичная эвакуация кислого его содержимого в ДПК. При ЯБ медиогастральной локализации преобладает симпатикотония, тонус и двигательная активность желудка, как правило, пониженные, а эвакуация из желудка чаще всего замедленная. Кроме того, нередко наблюдается недостаточность замыкательной функции привратника, что создаёт предпосылку к развитию дуоденогастрального рефлюкса [350, 398, 403]. Данные, полученные нами, вписываются в вышеизложенные положения по пилородуоденальной язве, за исключением самого главного - что эвакуируется из желудка. Согласно законам аэрогидродинамики, при наличии в полости, соответствующей форме желудка, жидкости (желудочный сок) и газа (газовая смесь полости желудка), **первым всегда будет эвакуироваться газ** (согласно нашей теории – концентрированный аммиак) [380]. Что касается медиогастральных язв, то тут вообще нет противоречий: замедленная эвакуация, исходя из вышеизложенных положений формирования «вертикального» механизма, способствует созданию устойчивого потока аммиака с большой кривизны в сторону малой кривизны тела желудка; «зияние» привратника не способствует повышению концентрации аммиака на выходе из желудка.

Положения о механизмах язвообразования, изложенные в нашей теории «едкого щелочного плевка», нашли полное подтверждение в экспериментальной работе, проводимой японскими учёными на монгольских тушканчиках: животным подсаживали на слизистую желудка НР-инфекцию, и в дальнейшем у них развивались язвенные поражения в естественных условиях [167]. То, что для японских учёных стало творческой удачей, имеет вполне логическое объяснение с точки зрения механизмов язвообразования у людей, изложенных нами выше.

Одно из главных отличий тушканчиков от крыс – способ передви-

жения: если крысы передвигаются на 4-х лапах при горизонтальном положении туловища, то тушканчики передвигаются прыжками, держа туловище больше в вертикальном положении, т.е. отталкивается мощными задними лапами от земли, при этом резко напрягая мышцы передней брюшной стенки. Резкое давление на желудок при передвижении тушканчиков формирует эффект «кузнечных мехов», что, при наличии в полости желудка животных ОА как следствия пребывания на слизистой желудка НР-инфекции, приводит к формированию язвенных поражений.

В последние годы ряд учёных высказывают мнение о возможности образования язв без участия НР-инфекции (число НР-негативных больных ЯБ по разным оценкам составляет от 13 до 30%).[126, 127, 612, 619]. Насколько верно это мнение? И здесь теория «едкого щелочного плевка» имеет право на жизнь. Но сначала надо исключить возможность ошибки при тестировании: во – первых надо сразу уточнить, как были тестированы больные, так как одни и те же методы при одной стадии развития патологического процесса могут быть достоверными, а при другой – нет; во-вторых, тестировать надо параллельно как минимум двумя различными способами; в-третьих, тестировать по топографическим зонам (особенно – слизистую малой кривизны тела желудка в средней – верхней трети, где располагается «спасительный оазис» для НР - инфекции). Таким требованиям полностью соответствует разработанный нами метод обследования пациентов [301].

При анализе результатов первичного обследования пациентов 4-х групп, имеющих эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны ЖКТ, в активную фазу патологического процесса (150 человек из 321-го (46,7%)) было установлено, что НР в активной форме отсутствовал: в 1-ой топографической зоне – в 22-х случаях (14,7%), сразу в 2-х топографических зонах – в 17-ти случаях (11,3%), сразу в 3-х топографических зонах – в 13-ти случаях (8,7%), сразу в 4-х топографических зонах – в 11 случаях (7,3%) (1 случай – в группе с язвенными поражениями луковицы 12-ти перстной кишки, 10 случаев – в группе с эрозивными поражениями луковицы 12-ти перстной кишки). Однако при более тщательном сборе анамнеза у пациентов с полным отсутствием активных форм НР на слизистой желудка было выяснено, что за 1 сутки до обследования 3-е пациентов из 11-ти (27,3%) принимали ферменты поджелудочной железы, 1 пациент (9,1%) – антибиотик, 1 пациент (9,1%) – препарат висмута (Гастро-Норм), 1 пациент (9,1%) – препарат группы ИПП (омез); у 1-го пациента (9,1%) накануне была рвота желчью, у 3-х пациентов (27,3%) при эндоскопическом обследовании в полости желудка была обнаруже-

на желчь, т.е. у 10-ти пациентов из 11-ти (90,9%) присутствовали факторы, способствующие быстрому переходу активных форм НР-инфекции в неактивную [12]. Только в 1-ом случае (9,1%) эти факторы отсутствовали, однако у пациента отмечались стойкие запоры.

Откуда же в полости желудка в таком случае взялся аммиак, приведший к повреждению слизистой? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо уяснить одну немаловажную вещь: **НР является ведущим поставщиком аммиака, но не единственным!** Как известно, уреазной активностью обладает ряд микроорганизмов, которые обитают как в верхних дыхательных путях и носоглотке, так и в толстом кишечнике [34]. При активации микроорганизмов, обитающих в носоглотке и верхних дыхательных путях, возникает воспалительный процесс, при этом насыщенная аммиаком слизь часто заглатывается больным, особенно в ночное время, что подтверждается нашим многолетним опытом работы и результатами наших исследований [5, 251, 252]. С нашей точки зрения, попав в полость желудка со слизью, под воздействием температуры человеческого тела аммиак испаряется и концентрируется в полости желудка, создавая скопление данного газа либо самостоятельно, либо в сочетании с ОА при наличии НР (у 118 (36,8%) больных обострению процесса в желудке предшествовали грипп и ОРЗ, а также обострение хронического бронхита, бронхиальной астмы и перенесенная пневмония).

Немаловажную роль в этом процессе играет такая пагубная привычка, как курение. Обоснование правильности данного суждения отражено в таблице 19.

Таблица 19. Основные токсические и опухолеродные вещества, содержащиеся в парообразной фазе свежегенерированного табачного дыма от сигареты

Вещество	Концентрация в одной сигарете	Биологические эффекты
1. Окись углерода	10 - 23 мг	Т
2. Ацетальдегид	0,5 - 1,2 мг	ЦТ
3. Окись азота	50 - 600 мкг	Т
4. Цианистый водород	150 - 300 мкг	Цт, Т
5. Аммиак	50 - 170 мкг	Т
6. Акролеин	50 - 100 мкг	ЦТ
7. Бензол	20 - 50 мкг	ЧК
8. Формальдегид	5 - 100 мкг	К
9. 2-нитро-пропан	0,2 - 2,2 мкг	К
10. Гидразин	24 - 43 нг	К
11. Уретан	20 - 38 нг	К

12. Хлористый винил	1,3 - 1,6 нг	ЧК
---------------------	--------------	----

1. Т - токсическое вещество; ЦТ - цитотоксическое вещество; ЧК - человеческий канцероген; К - канцероген.

Как видно из данных этой таблицы концентрация аммиака при сгорании сигареты занимает 5-е место из 12-ти образующихся при этом газов [156]. В дальнейшем формируется такой же механизм попадания аммиака в полость желудка, что и при заболеваниях органов носоглотки и бронхолегочной системы. Бронхиальная слизь в желудке плоха ещё тем, что, имея щелочную среду, она подщелачивает желудочное содержимое, создавая хороший фон для развития НР-инфекции [3]. Вот поэтому, с нашей точки зрения, у курящих пациентов вероятность новых рецидивов ЯБ всегда выше, чем у некурящих.

Наличие в толстом кишечнике воспалительного процесса также может повлиять на попадание аммиака в желудок. При нормальном питании и функционировании ЖКТ в кишечнике постоянно находится около 200 мл разных газов: N_2 (11-90%), O_2 (0-11%), CO_2 (3-54%), H_2S (0-30%), CH_4 (0-56%), NH_3 (1-8%), H_2 (1-10%). Всего за сутки в кишечнике образуется около 20 л газов. Из них выделяется из кишечника через прямую кишку от 200 до 2000 мл, а основная часть - 90-98% резорбцируется через кишечную стенку в кровь и дальше выделяется через лёгкие с выдыхаемым воздухом [138]. Как известно, воспаление кишечника часто сопровождается активным газообразованием – метеоризмом, сочетающимся и с поносами, и с запорами [34, 430]. Учитывая особенности нашего воспитания по поведению в общественных местах (выпускать газы при посторонних – дурной тон), больным приходится сдерживать себя. Куда же девается эта газовая смесь? Как было сказано выше, частично она всасывается самим кишечником, частично выходит естественным путём, а частично, с нашей точки зрения, из-за постоянного газообмена между желудком и кишечником, - в полость желудка, а затем через пищевод при выдохе – во внешнюю среду, что часто сопровождается неприятным запахом изо рта. Таким образом, всегда есть вероятность, что аммиак может достигнуть высокой концентрации, попав в желудок таким путём. В дальнейшем в процесс формирования эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны включаются механизмы, изложенные выше.

Поступление в полость желудка аммиака может быть связано, с нашей точки зрения, и с патологией печени и почек (гепатогенные язвы, язвообразование при хронической почечной недостаточности). При па-

тологии печени, когда она не может нейтрализовать аммиак, который образуется в процессе пищеварения, данный газ, попадая в артериальный кровоток, затем диффундирует через слизистую желудка в его просвет [321]. В дальнейшем возможно формирование механизма язвообразования, описанного выше. То же происходит и при хронической патологии почек, когда функцию эвакуатора шлаков на себя берёт слизистая ЖКТ. Наиболее часто и рано при хронической почечной недостаточности поражается желудок, что определяется термином «уремическая гастропатия». При повышенной экскреции азотистых продуктов в полость желудка увеличивается образование аммиака вследствие расщепления мочевины, что, с нашей точки зрения, формирует повышенную концентрацию аммиака в газовой смеси полости желудка (ОА, образующийся при разложении мочевины хеликобактерной инфекцией) с последующим включением механизмов язвообразования [283, 320, 383].

Таким образом, как бы не формировался механизм язвообразования, конечным итогом его, с нашей точки зрения, является повреждение слизистой гастродуоденальной зоны ЖКТ едкой щёлочью – концентрированным гидроксидом аммония, что подтверждается биохимическими исследованиями некротических масс: в острой фазе язвенного процесса выявляется преобладание аммиака, в то время как в язвах в стадии начального заживления в некрозе уже преобладает наличие соляной кислоты. Данные результаты закономерны, так как в острой фазе при сохранённом механизме язвообразования зона повреждения постоянно подвергается фактору повреждения. В дальнейшем часть элементов механизма повреждения теряются по различным причинам: изменяется диаметр пилорического жома (он становится больше, и, следовательно, плотность аммиака и H_2O – меньше, поэтому спазмолитики должны быть отнесены к группе препаратов патогенетического действия и сразу включаться в схему противоязвенной терапии), уменьшается скорость и глубина перистальтической волны, что чаще всего связано с окончанием стрессорной ситуации, в которой находился больной, а также с ограничением физической нагрузки самим больным и переходом на щадящую диету, которая не стимулирует кислотообразование, и, следовательно, не провоцирует НР на выработку аммиака, и, соответственно, ОА. Немаловажную роль играет развитие через 7-14 дней от начала обострения реактивного панкреатита, сопровождающегося дуодено-гастральным рефлюксом, уменьшающим концентрацию активных форм НР, и соответственно, ОА [36, 48]. Так же свою роль играет антихеликобактерная терапия, которая уменьшает концентрацию НР [34]. В такой ситуации превалирующим фактором

воздействия на зону повреждения становится кислотно-пептический фактор, который начинает активно очищать рану от некроза. С этим, с нашей точки зрения, и связаны более длительные сроки эпителизации медиогастральных язв: кислотно-пептический фактор плохо очищает рану вследствие низкого уровня кислотности, который обуславливает низкий уровень перехода пепсина и гастриксина из неактивной формы в активную [207, 350].

В контрольной группе, где при обследовании был обнаружен ХГ типа В, отсутствовал полный набор элементов для формирования как «горизонтального», так и «вертикального» механизма язвообразования, хотя у 12-ти обследованных (15%) раньше находили язвы в луковице 12-ти перстной кишки, у 2-х (2,5%) - язвы выходного отдела желудка, а у 2-х пациентов (2,5%) контрольной группы, у которых были раньше выявлены медиогастральные язвы, сохранилась топография расселения НР на слизистой, но поменялся профиль работы (уменьшилась физическая нагрузка); у 7-ми пациентов (8,8%) раньше определялись эрозивные поражения луковицы 12-ти перстной кишки. В группе с язвенным поражением выходного отдела желудка у 13-ти пациентов (30,2%) также определялись в прошлом язвенные поражения 12-ти перстной кишки. У 3-х пациентов с медиогастральными язвами раньше определялись язвы в 12-ти перстной кишке, но в более раннем возрасте (в среднем в $32,0 \pm 7,18$ года).

Таким образом, подводя итог всего выше сказанного, можно обоснованно выдвинуть новый тезис в понимании этиологии и патогенеза язвообразования: «Без аммиака – нет язвы», который является «краеугольным камнем» созданной нами новой теории – теории щелочного повреждения слизистой желудка и 12-ти перстной кишки гидроксидом аммония («едкого щелочного плевка»), суть которой была изложена выше.

1.4.5 Причины, способствующие формированию механизмов язвообразования

При анализе причин, предшествующих обострению ХГ типа В и участвующих в формировании эрозивно-язвенных поражений различных отделов ЖКТ, можно выделить следующие основные условия:

1) Перенесенные накануне обострения простудные заболевания или обострение хронических заболеваний бронхолегочной системы и носоглотки. При данной ситуации большое количество бронхиальной слизи заглатывается самим больным, что приводит к

подщелачиванию желудочного содержимого. Кроме того, за счёт активации вирусно-бактериальной флоры бронхолегочной системы и носоглотки ухудшается состояние общего иммунитета организма. Снижение уровня иммунитета и сдвиг pH среды желудка в щелочную сторону создают самые комфортные условия для размножения НР-инфекции и способствуют формированию механизма язвообразования, что подтверждается нашими исследованиями [219, 251, 252].

2) Острые заболевания или обострение хронических заболеваний других органов и систем. Само по себе любое заболевание приводит к иммунологическим сдвигам в организме. Очень часто при лечении различных заболеваний используются антибактериальные средства, НПВП, а при определённой патологии – гормоны. Данные препараты могут негативно сказаться на слизистой оболочке желудка, нанося ей повреждения, ухудшая регенерацию уже имеющихся повреждений, а также вызывать иммунодепрессию [74, 104, 186, 187, 333, 334, 450, 452, 465, 479, 481, 491, 561, 565, 572, 574, 596, 616, 633, 634, 635, 639, 646, 650, 653]. Это создаёт комфортные условия для размножения НР-инфекции и способствует формированию механизма язвообразования, что подтверждается нашими исследованиями.

3) Психозмоциональные срывы (бытовой, связанный с работой или одновременный; связанный с оперативным вмешательством; хронический нервный срыв, связанный с болезнью или смертью близких людей). Любой психозмоциональный стресс – это, во многом, иммуносупрессия, длительный психозмоциональный стресс – это функциональное истощение париетальных клеток [34, 105, 242, 265, 350, 360]. Сочетание обоих негативных последствий стресса создаёт самые комфортные условия для размножения НР-инфекции и способствует формированию механизма язвообразования, что подтверждается нашими исследованиями. При этом велика вероятность формирования внутриклеточного депо как основы будущего обострения патологического процесса, что ведёт к ухудшению качества эрадикации.

4) Дезадаптация (поездка в другой город, область, страну). Смена микроклимата, воды, пищи, социального окружения требует от организма адаптации к новым условиям.

Факторы внешней среды, влияющие на иммунологическую реактивность человека разделяют на 3 основные группы: абиотическую, биотическую и антропогенную – социально-экономическую. Перечисленные факторы могут повреждать иммунную систему прямо и опосредованно. Прямое действие осуществляется непосредственно на лимфоидные органы, фагоцитирующие клетки, лимфоциты и их произ-

водные. Оно проявляется снижением активности фагоцитоза, гипоплазией лимфоидных органов, уменьшением числа иммунокомпетентных клеток, снижением интенсивности образования иммунобластов и плазмочитов, нарушением кооперации Т-, В- и А-клеток, снижением синтеза Ig. Опосредованное действие осуществляется через повреждение хромосом, влияние на эндокринную и нервную системы, регулирующие иммунный ответ [361].

При воздействии холодного климата адаптивная перестройка функции слизистой оболочки желудка характеризуется снижением её секреторной деятельности, что обусловлено экономией энергии для удовлетворения потребностей организма в усилении теплопродукции. Переход слизистой оболочки желудка на более экономичный путь деятельности достигается снижением работы протонного насоса (как более затратного механизма) на пути регуляции активности ферментов желудочного сока, а также синтеза и выделения ферментов, активных при более высоких значениях pH, что, наряду с ухудшением состояния иммунной системы, улучшает условия для размножения НР-инфекции, что подтверждается нашими исследованиями [11, 91, 200, 372].

5) Контакт с нитроокрасителями, лаком и т.д. (вдыхание паров).

Вдыхание токсичных веществ приводит к тому, что, минуя печёночный барьер, данные вещества вызывают интоксикацию организма, и, следовательно, негативно сказываются на иммунитете, создавая комфортные условия для размножения НР-инфекции, способствуя формированию механизма язвообразования, что подтверждается нашими исследованиями [83, 143, 338, 374].

6) Погрешность в питании (острая, солёная, жаренная, кислая, жирная пища; продукты с нитратами: ранний редис, огурцы, помидоры, арбузы, дыни; квашенные, маринованные, консервированные овощи; алкоголь). Приём острой, солёной, жареной пищи стимулирует секрецию желудка, а кислая пища понижает pH среды желудка, и, следовательно, провоцирует НР на выработку аммиака; приём жирной пищи усиливает нагрузку на поджелудочную железу, что может спровоцировать панкреатит и ухудшить течение заболевания, что подтверждается нашими исследованиями [129, 393].

Нитраты, попавшие в организм с продуктами питания и водой, метаболизируются в значительно более токсичные нитриты, которые рассматриваются как предшественники канцерогенов -N-нитрозосоединений, что провоцирует отравление организма, а такое нитросодержащее удобрение, как мочеви́на, легко разлагается НР-инфекцией до аммиака,

что усиливает интоксикацию и повышает, с нашей точки зрения, уровень этиологического фактора язвообразования – ОА, что подтверждается нашими исследованиями [6, 7, 83, 143, 192, 395, 406].

Применение в пищу квашенных, маринованных, консервированных овощей также может оказывать влияние на патологический процесс. При квашении, мариновании, консервировании овощей отмечают существенное (на 60-70%) снижение уровня нитратов в овощах, что связано как с их переходом в рассол, так и с протеканием процессов восстановления в цепи $\text{NO}_3^- - \text{NO}_2^- - \text{NH}_3$ [406]. Кроме того, при консервации часто используют уксусную и ацетилсалициловую кислоты. При употреблении таких овощей аммиак поступает в желудок из рассола, а подкисление среды желудка вышеуказанными кислотами провоцирует НР на выработку аммиака, что повышает уровень ОА, и, следовательно, создаёт предпосылки для эрозивно-язвенных поражения гастродуоденальной зоны, что подтверждается данными наших исследований.

Приём алкоголя, а именно пива, стимулирует секрецию желудочного сока, что приводит к ответным мерам со стороны НР инфекции в виде выработки аммиака, что подтверждается нашими исследованиями [291].

7) Физическая нагрузка. Физическая нагрузка сопровождается сокращением мышц передней брюшной стенки и повышением внутрибрюшного давления, и, следовательно, повышением внутрижелудочного давления и формированием эффекта «кузнечных мехов» - элемента механизма язвообразования, что подтверждается нашими исследованиями.

8) Давление на желудок извне: проведение массажа (глубокий массаж спины), нанесение удара в область передней брюшной стенки. Массаж, как и удар в область передней брюшной стенки, провоцирует эффект «кузнечных мехов», но только без участия самого пациента, однако последствия будут такими же, как и при физической нагрузке, что подтверждается нашими исследованиями.

9) Вредные привычки (курение). Курение, как было изложено выше, является поставщиком этиологического фактора – аммиака, а бронхиальная слизь, которая заглатывается курящим пациентом, подщелачивает среду желудка, улучшая условия для обитания и размножения НР-инфекции, что подтверждается нашими исследованиями [3, 156].

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Клинические проявления язвенной болезни многогранны: вариабельность их связана с возрастом, полом, общим состоянием организма больного, давностью заболевания, частотой обострения, локализацией язвенного дефекта, наличием осложнений.

1) Боль. Ведущим симптомом язвенной болезни является боль, характеризующаяся периодичностью в течение суток, сезонностью (весенне – осенний период), наличием светлых промежутков – отсутствием рецидивов заболевания в течение нескольких лет (триада Троицкого) [133].

Боли при язвенной болезни большей частью локализуются в эпигастрии, но в зависимости от локализации язвы могут быть сосредоточены на различных участках. При язве желудка больные ощущают их преимущественно в центре или слева от срединной линии, при препилорической, пилорической и дуоденальной язве – в самой пилородуоденальной зоне [261].

Для высоких язв желудка (кардиального отдела) характерна ранняя боль, возникающая сразу же после принятия пищи, особенно острой и горячей; бывает ноющая, давящая, распирающая боль, локализующаяся под мечевидным отростком или в левом подреберье. При локализации язвы в области тела и дна желудка (медиогастральные язвы) боль возникает через 20 – 30 мин после приёма пищи, изредка ночью. Особой интенсивности боль достигает при локализации язвы в канале привратника, она возникает через 40 мин – 1 ч после приёма пищи. При локализации язвы в луковице двенадцатиперстной кишки или в антральном отделе желудка боль чаще возникает натощак (голодная боль), в ночное время и через 1,5 – 2 ч после приёма пищи (поздняя боль) [133].

Однако ни локализация, ни временной ритм болей не является для язвенной болезни патогномичными. Например, поздние боли встречаются при хроническом панкреатите, хроническом энтерите, а преимущественно ночные – при раке поджелудочной железы. Есть лишь одно исключение это голодные боли, т.е. стихающие сразу после еды. Именно они действительно патогномичны для язвенной болезни, ибо не наблюдаются ни при одном другом заболевании. Иррадиация наблюдается не всегда и более свойственна пенетрирующим язвам. Имеет значение и локализация. Так, например, язвы задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки иррадируют преимущественно в правую половину поясничной области, субкардиальные язвы – в область сердца, а расположенные у угла желудка – вверх.

Механизм язвенных болей до сих пор полностью не раскрыт. По мнению ряда исследователей, можно выделить две группы факторов. Первая сводится к тому, что боли облегчаются или устраняются воздействиями, снижающими степень местного раздражения язвы соляной кислотой, что подтверждается купированием боли приёмом пищи; препаратов, обладающих нейтрализующим или ингибирующим действием на соляную кислоту и даже разбавление её питьём воды. Вторая группа факторов представляет собой моторную реакцию на раздражение язвы, которая отчасти имеет защитную направленность. Так, дуоденальная язва нередко сопровождается пилороспазмом, как бы преграждающим путь к ней кислому содержимому желудка, а также гипермобильностью двенадцатиперстной кишки, чем ускоряется сброс кислоты в нижние отделы кишечника. Эти, казалось бы, целесообразные защитные реакции тем не менее могут служить вторым фактором генеза язвенных болей. Усиленные сокращения и спазмы гастродуоденальной мускулатуры, совпадая с зоной повреждённых тканей, способны вызывать боли спастического характера. Может иметь значение и возникающая от сдавления сосудов спазмированной мышцей ишемия тканей. Наконец, нельзя снимать со счёта и повышение из-за спазмов внутрипросветного давления в желудке или двенадцатиперстной кишке, что приводит к раздражению барорецепторов в области патологически изменённых тканей. Основанием утверждать это служит отчётливый анальгетический эффект при применении спазмолитиков, особенно с холинолитической активностью [261].

С нашей точки зрения, исходя из положений теории «едкого щелочного плевка», фактор раздражения язвенного дефекта действительно присутствует, но это не сколько соляная кислота, которая при язвобразовании может иметь различную, даже очень низкую концентрацию [121], сколько гидроксид аммония – едкая щёлочь. Как было сказано выше, щёлочи, в отличие от кислот, расплавляя и разжижая слизистый и подслизистый слой, легко проникают в глубь тканей, вплоть до мышечного слоя, раздражая мейснеровские и ауэрбаховские сплетения, однако такие язвы должны иметь большую глубину. По нашим наблюдениям в подавляющем числе случаев боль обусловлена наличием реактивного панкреатита, который развивается через 7-14 дней от начала активации патологического процесса в желудке и возникает из-за сдавления фаттер-пачиньевых телец, которые находятся в ткани поджелудочной железы, при развитии отёка самой ткани, а также при повышении внутрипротокового давления [15, 36]. Подтверждением этому является наличие у большинства больных с выраженным болевым

синдромом при эндоскопическом обследовании язвенных дефектов, которые находятся в стадиях начальной, неполной или полной эпителизации. Что касается купирования боли при снижении концентрации соляной кислоты любым способом, то здесь надо учесть реакцию $H.pylori$ на изменения рН среды её обитания: при повышении рН среды хеликобактерная инфекция будет меньше продуцировать аммиак, а при применении ИПП перейдёт в неактивную форму, которая вообще аммиак не продуцирует, что в дальнейшем приведёт к снижению концентрации гидроксида аммония и уменьшит раздражающее действие на язву [12]. Вторая группа факторов обусловлена, с нашей точки зрения, нарушением антро-дуоденальной координации при стрессорной ситуации, что повышает концентрацию гидроксида аммония в зоне спазмированного привратника [60]. Применение спазмолитиков снижает тонус пилорического жома и увеличивает диаметр пилорического канала, что приводит к снижению концентрации гидроксида аммония, следовательно, и его раздражающего действия на язвенный дефект.

2) Изжога.

По данным разных авторов, изжога является наиболее частым и ранним симптомом язвенной болезни. Изжога может предшествовать формированию язвы, иногда опережая появление болей на несколько лет. С их появлением изжога обычно стихает, а потому некоторые клиницисты усматривают в ней своеобразный эквивалент болей. Различают позднюю, голодную, ночную изжогу. Механизм возникновения изжоги связывают не только с высокой кислотностью желудочного сока, но и с верхним гастроэзофагеальным рефлюксом, что обусловлено понижением тонуса кардиального жома, поэтому изжога, даже мучительная, может быть при низкой кислотности желудочного сока [133, 261].

Исходя из наших данных, появление симптома изжоги зависит не от уровня кислотности желудочного сока, а от концентрации и площади расселения НР-инфекции на слизистой желудка, и, соответственно, от концентрации ОА, что требует обязательного проведения большим рН-метрии перед назначением лечения [42, 226, 243, 350]. Учитывая тот факт, что в области кардиальной зоны желудка и кардиального жома тоже формируется сопло Борда, следовательно, здесь тоже присутствует повышенная концентрация аммиака (кардиальный жом представляет собой зону более высокого давления (примерно на 10,5 мм рт. ст.), чем в области дна желудка) [85, 409]. После кардиального жома идёт расширение просвета пищевода, что, с нашей точки зрения, обуславливает эрозивно-язвенные поражения слизистой пищевода имен-

но в нижней его трети – в зоне наибольшей концентрации аммиака, и, следовательно, гидроксида аммония [71, 436]. Независимо от того, будет или не будет сформировано повреждение слизистой этой зоны, повышенная концентрация гидроксида аммония будет оказывать раздражающее воздействие на нервные окончания слизистой пищевода, которая имеет строение многослойного плоского эпителия, а нервные окончания находятся на её поверхности, что и обуславливает, с нашей точки зрения, чувство жжения [71, 569]. Фактически формируется тот же механизм, что и при ЯБ ДПК, пилорических и препилорических язвах, но только в обратном направлении, при этом газ, согласно законам аэрогидродинамики, всегда будет прорываться первым по отношению к желудочному соку [135, 380, 409]. Данная трактовка симптома изжоги, с нашей точки зрения, заставит исследователей по-иному взглянуть на этиологию и патогенез такого заболевания как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

С нашей точки зрения, чувство изжоги свидетельствует о периодическом сбросе аммиака из полости желудка в пищевод. Отсутствие этого сброса через пищевод может говорить о том, что весь аммиак под большим давлением направляется в сторону антрального отдела для сброса в кишечник, и, следовательно, повышается риск эрозивно-язвенных поражений пилоробульбарной зоны. Свидетельством этому служат данные наших исследований: 25 пациентов (31,3%) группы с эрозивными поражениями луковицы 12-ти перстной кишки никогда не испытывали чувство изжоги, а у 25-ти (31,3%) изжога исчезала в среднем за $3,86 \pm 0,87$ месяцев до начала обострения; 15 пациентов (18,8%) группы с язвенными поражениями луковицы 12-ти перстной кишки никогда не испытывали чувство изжоги, а у 65-ти (81,2%) изжога исчезала в среднем за $3,97 \pm 1,57$ месяцев до начала обострения; 12 пациентов (27,9%) группы с язвенными поражениями выходного отдела желудка никогда не испытывали чувство изжоги, а у 19-ти (44,2%) изжога исчезала в среднем за $3,75 \pm 0,74$ месяцев до начала обострения; 11 пациентов (30,6%) группы с медиогастральными язвенными поражениями желудка никогда не испытывали чувство изжоги, а у 15-ти (41,7%) изжога исчезала в среднем за $9,60 \pm 6,18$ месяцев до начала обострения; 38 пациентов (46,3%) группы без эрозивно-язвенных поражений гастро-дуоденальной зоны ЖКТ никогда не испытывали чувство изжоги, а у 16-ти (19,5%) изжога исчезала в среднем за $3,22 \pm 0,82$ месяцев до начала обострения, что дало право нам назвать данное явление симптомом «пропажи», который можно трактовать как начало формирования горизонтального механизма эрозивно-язвенных поражений пилоробульбарной зоны.

3) Отрыжка.

Отрыжка относится к неспецифическим симптомам и встречается едва ли не при всех гастродуоденальных заболеваниях и даже при их отсутствии. При локализации язвы в двенадцатиперстной кишке отрыжка не относится к обычным жалобам. Несколько чаще она встречается у больных с медиогастральными язвами и бывает как пустой, так и кислой [261].

Данный симптом, с нашей точки зрения, также отражает защитное свойство ЖКТ по регуляции давления в полости желудка и не только. При избыточном газообразовании, обусловленном как жизнедеятельностью НР (NH_3 , H_2S , CO_2), так и нарушением нормального пищеварения не только в желудке, но и в кишечнике (особенно при запорах), газовая смесь прорывается через кардиальный жом в пищевод, однако при широком раскрытии кардии, что не сопровождается повышением концентрацией аммиака в этом месте, и, следовательно, отсутствием изжоги. Это подтверждает давнишний способ борьбы с изжогой – приём больными соды. При контакте соды с соляной кислотой желудочного сока наступает реакция нейтрализации, которая сопровождается выделением большого количества CO_2 . Увеличение концентрации CO_2 в газовой смеси полости желудка резко повышает давление, что приводит к широкому раскрытию кардиального жома и быстрому сбросу газовой смеси, в которую входит и аммиак, во внешнюю среду, что на время снижает концентрацию аммиака, и, следовательно, временно устраняет изжогу. Наличие в составе газовой смеси полости желудка газов с неприятным запахом (аммиак, сероводород и др.) в разной пропорции формирует обонятельные особенности отрыжки.

4) Тошнота, рвота.

Эти симптомы, по данным разных авторов, связаны с болевым синдромом: рвота обычно возникает на высоте боли и приносит больному, который часто сам её и вызывает, облегчение. Рвота часто является признаком нарушения эвакуаторно- моторной функции желудка при стенозе привратника; в таких случаях в рвотных массах содержатся остатки съеденной накануне пищи. Симптомом кровотечения является кровавая рвота – гематемезис [133].

При отсутствии стеноза тошнота и рвота, с нашей точки зрения, могут быть обусловлены сдвигами причинами:

а) при сформировавшемся реактивном панкреатите нередко отмечается дуодено-гастральный рефлюкс. Желчь, раздражая слизистую желудка, провоцирует тошноту, которая может закончиться рвотой [36, 106];

б) при вдохе поток воздуха, идущий через глотку в трахею, а затем – в лёгкие, в области выхода пищевода в глотку, согласно законам аэродинамики, формируется зона отрицательного давления, которая обуславливает подсосывающий эффект. При этом газовая смесь, в которую входит аммиак, из желудка через пищевод, минуя печёночный барьер, попадает в лёгкие (бронхо-легочная система в этом случае играет роль эжектора – «струйного насоса»), а дальше – в общий кровоток [135]. Учитывая тот факт, что аммиак является нейротоксичным газом, повышение его концентрации в крови оказывает негативное воздействие на ЦНС, что обуславливает центральную тошноту и рвоту [82, 321]. Данный вывод подтверждается нашими исследованиями: после эрадикации, когда уровень ОА снижался, тошнота и рвота у больных прекращались [52].

в) учитывая тот факт, что аммиак обладает сильным раздражающим действием, возможно сильное раздражение самой слизистой желудка с последующей тошнотой и рвотой, которое приносит облегчение вследствие временного уменьшения концентрации аммиака в полости желудка [145].

5) Чувство тяжести в эпигастрии.

Данное явление, с нашей точки зрения, является проявлением повышенного внутрижелудочного давления, обусловленного повышением концентрации газов – продуктов жизнедеятельности НР-инфекции, а также расстройством аккомодации (уменьшение или отсутствие расслабления фундального отдела желудка) [60]. Данная ситуация объясняет и такое явление, как симптом «быстрого (раннего) насыщения» (появление чувства насыщения при приёме небольшого количества пищи).

При расстройстве аккомодации желудок будет представлять ёмкость с фактически постоянным объёмом. Давление в полости фундального отдела желудка при патологии будет суммарным: 65 см водного столба (максимальное в норме) + давление на стенки желудка, обусловленное газовой смесью, которая при патологии будет более концентрированная из-за жизнедеятельности НР-инфекции (CO_2 , H_2S , ОА). Согласно закону Архимеда, это небольшое количество пищи (объём одного пищевого комка - 5-15 см³, больные отмечали наступление симптома раннего насыщения после 3-7 глотков, т.е. в желудок в среднем поступало 30 – 70 см³ пищи), вытесняя такой же объём газовой смеси желудка, повышает концентрацию газа, и, следовательно, повышает давление газовой смеси на стенки желудка. Растяжение стенок желудка имитирует явление насыщения [207, 343]. Это подтверждается данными наших исследований.

6) Метеоризм.

Вздутие кишечника имеет, с нашей точки зрения, двойной механизм:

а) газовая смесь (NH_3 , H_2S , CO_2), продуцируемая НР, перистальтической волной перемещается из желудка в кишечник;

б) при ХГ типа В очень часто формируется дисбиоз кишечника, обусловленный, с нашей точки зрения, как атмосферой в кишечнике, которую создаёт сброшенная из желудка газовая смесь и которая больше подходит для патогенной флоры кишечника, так и с нарушением НР-инфекцией начала протеолитического каскада пищеварения в желудке [34, 138, 401]. Особенно метеоризм выражен при I I I степени дисбиоза, то есть при контаминации тонкой кишки, где бактерии из толстого кишечника находят значительное количество недорасщепленных субстратов еды, которые, в свою очередь, способствуют более активному размножению газообразующих бактерий. Если в кишечном содержимом преобладают углеводы, то развивается брожение с размножением соответствующих бактерий и образованием CO_2 . Если в рационе повышена квота белков, то это способствует развитию гнилостных бактерий, которые вырабатывают NH_3 , H_2S , индол, скатол [138].

7) Расстройство стула (запоры, поносы).

Нарушение стула является следствием дисбиоза, который развивается из-за причин, изложенных выше [34, 138, 401], а также при нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы при реактивном панкреатите, который фактически всегда формируется при обострении язвенной болезни [36].

8) Изменения вкусовых качеств полости рта (сухость, чувство горечи по утрам, привкус металла, гиперсаливация).

Сухость, привкус металла, с нашей точки зрения, является проявлением прижигающего воздействия токсичной газовой смеси, в которую входит аммиак, на слизистую полости рта и его рецепторы, а также одним из проявлений интоксикации [83, 145]. Чувство горечи по утрам обусловлено тем, что в горизонтальном положении желчи при дуоденогастральном рефлюксе легче попасть в желудок, а оттуда - в пищевод и в глотку, что и обуславливает формирование данного чувства. Гиперсаливация обусловлена, с нашей точки зрения:

а) раздражающим действием на слюнные железы рта аммиака, входящего в состав газовой смеси, попадающей в полость рта при выдохе из желудка через пищевод [145];

б) при гипоацидности, с нашей точки зрения, – как компенсаторный

механизм поставки H^+ в полость желудка, учитывая тот факт, что в норме вырабатывается и заглатывается до 2000 мл слюны, а при гиперсаливации – ещё больше, при этом рН слюны смещается в более кислую сторону. При этом больные после приёма пищи ощущают кислоту во рту [59, 207];

в) при ряде отравлений, когда механизм происхождения гиперсаливации может быть не связан с поражением органов пищеварения напрямую (например, компонентами азотных удобрений) [374].

9) Обложенность языка (жёлтый, серый, белый налёт).

С нашей точки зрения, жёлтый налёт обусловлен контактом слизистой языка с желчью; серый и белый налёт – контакт слизистой языка с токсичной газовой смесью, которая концентрируется в полости рта, попадая туда при выдохе из желудка через пищевод [83].

10) Общие проявления интоксикации (слабость, вялость, разбитость и т.д.).

Данные проявления обусловлены интоксикацией, связанной с увеличением концентрации ОА, который, согласно законам аэрогидродинамики, при вдохе засасывается из желудка через пищевод в лёгкие [135]. Активный в химическом отношении и очень летучий аммиак оказывает влияние на легочные структуры (альвеолярная мембрана), нарушая их барьерную и транспортную функцию. Большая площадь всасывательной поверхности лёгких (более 100 м^2), малая толщина альвеолярных мембран (1 мкм) и интенсивный кровоток обеспечивают быстрое развитие токсического действия. ОА, всасывающийся через лёгкие, попадает в малый круг кровообращения, а затем, минуя барьеры печени, в большой круг – к органам и тканям [145]. Токсичность ОА, входящего в газовую смесь полости желудка, резко усиливается ещё и тем, что газовая смесь постоянно «подогрета» до $+36,6^\circ\text{C}$ – температуры человеческого тела – и имеет повышенную влажность [145]. Кроме того, на токсичность аммиака влияет и рН среды: чем рН среды выше, тем токсическое действие аммиака сильнее, что особенно важно в виду стадийности развития ХГ типа В [143].

ГЛАВА 3 ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Применение современных противоязвенных препаратов существенно не снижает частоту осложнений язв. Отмена приёма H_2 -блокаторов и блокаторов протонной помпы ведёт к рецидиву язвы у 10% больных в

течение 1 мес. и приближается к 100% через 18 мес., у половины из них возникают тяжёлые осложнения – перфорация, кровотечение, стеноз, в связи с чем значительная часть пациентов нуждается в оперативном лечении [220, 225, 289]. За последние годы частота перфораций возросла в 3 раза, кровотечений – в 5 раз [197]. Несмотря на введение стандартов медикаментозного лечения, от последствий неадекватного лечения этого заболевания умирает около 6000 человек в год. Последнее десятилетие характеризуется резким снижением частоты плановых операций (более чем в 2 раза), ростом числа экстренных операций по поводу перфоративной (в 2 раза) и кровоточащей (в 3 раза) язвы, а также повышением летальности за этот срок на 20-25%. Как оказалось, современные методы консервативного лечения не снижают частоту развития осложнений язвенной болезни, а лишь отодвигают их на более старший возраст. В возрастной группе старше 65 лет хирурги сталкиваются исключительно с осложнёнными формами язвенной болезни, что, несомненно, ухудшает результаты оперативного лечения [89].

Среди осложнений ЯБ гастродуоденальные кровотечения (ГДК) встречаются наиболее часто и составляют 16,6 – 18,2% [58, 319]. Нежелательно стабильным остаётся уровень летальности, который колеблется около 10% [34, 146, 296] (рис. 40).



Рис.40 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в активной фазе, осложнённая кровотечением.

Факторы риска острого кровотечения при ЯБ изучены недостаточно. Среди факторов, способствующих кровотечению, называют алкоголь, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, септицемию, травму [81]. Острое гастродуоденальное кровотечение язвенной этиологии сопровождается различными нарушениями гомеостаза, степень выраженности которых зависит от ряда факторов: степени кровопотери, длительности и интенсивности кровотечения, компенсаторных возможностей организма [388]. Особенности клинического течения этих кровотечений являются не только их рецидивирующий характер (30 – 40%), непредсказуемость по срокам возникновения и тяжести рецидивов, но и тенденция к спонтанным остановкам геморрагии, которая наблюдается у 80% больных [420]. Хирургическая помощь больным с продолжающимся кровотечением язвенной этиологии сопровождается послеоперационной летальностью, которая колеблется по данным разных авторов от 17,2% [413] до 44-50% [363].

Особую группу больных с ГДК составляют пациенты пожилого и старческого возраста, число которых за последнее время значительно возросло. Удельный вес этого контингента больных в общей структуре пациентов с ГДК колеблется от 21,1 до 44%, а по некоторым данным достигает 83% [422, 463]. Общая летальность больных пожилого и старческого возраста при ГДК колеблется от 30 до 40% [218, 269, 463], а при операциях «на высоте» кровотечения и хирургических вмешательствах при рецидивирующих кровотечениях приближается к 55% [218]. Нельзя забывать о том, что тяжёлые сопутствующие заболевания у 58-93,5% этих больных не только ухудшают их состояние и повышают риск оперативного вмешательства, но и могут маскировать проявления ГДК, что приводит к неправильной врачебной тактике [422, 463].

Учитывая тот факт, что в последнее время отмечается рост количества заболеваний органов пищеварения в детском возрасте, наметилась также тенденция к увеличению числа их осложнений. В последние годы очевидно нарастание частоты ЯБ, у некоторых детей протекающее с развитием таких осложнений, как перивисцериты, пенетрация, перфорация. Одним из тяжёлых осложнений, представляющих реальную угрозу для жизни больного ребёнка, являются желудочно-кишечные кровотечения [34, 155]. Среди язвенных кровотечений доминируют кровотечения, возникшие у детей с ЯБ, главным образом с локализацией дефектов слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке. Же-

лудочные кровотечения в детском возрасте относительно редки, поскольку ЯБЖ не свойственна детям [34, 155]. Наследственная отягощённость определяется у большинства детей (70-80%) с язвенными кровотечениями, при этом помимо родителей гастроэнтерологическая патология также имеется у других родственников. У детей с ЯБ ДПК длительность заболевания насчитывает 5 – 6 и даже 10 лет. Характерен возрастной диапазон возникновения кровотечений у детей. Язвенные кровотечения наблюдаются преимущественно у школьников 10 – 14 лет [34, 155].

По данным различных авторов ГДК диагностируются и у новорожденных. Желудочно-кишечный тракт, даже у недоношенного ребёнка, производит впечатление относительно зрелого. Некоторые функции быстро развиваются в постнатальном периоде. Так, секреция соляной кислоты в желудке резко усиливается в первые 24 ч жизни, достигает пика в первые 10 дней жизни и снижается к 30-му дню жизни. У доношенного ребёнка уровень циркулирующего гастрина в 2 – 3 раза выше, чем у взрослого. Резистентность слизистой оболочки желудка снижается в результате гипоксии, нарушения кровообращения, стрессовых ситуаций, респираторного дистресс – синдрома. Острые язвы у новорожденных протекают очень тяжело, часто с массивной кровопотерей, летальность по данным литературы достигает 70% [376].

Перфорация гастродуоденальной язвы остаётся одним из наиболее распространённых и опасных осложнений ЯБ (10 – 15 %), причём примерно у 40 – 50 % больных она наступает на фоне бессимптомного течения заболевания или при стёртой клинической картине [352, 386]. Чаще перфорация возникает в трудоспособном возрасте (20 – 50 лет) [125], а среди лиц молодого возраста это число достигает 50 % [352]. Даже в экономически развитых странах, в которых за последние 20 – 30 лет отмечается значительное снижение заболеваемости ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, число операций по поводу осложнённых язв не только не уменьшается, но и, например, при перфорации, растёт. Так, по данным R. Haaverstad и соавт. [408, 507], в одном из административных районов Норвегии с 1975 по 1989 г. при снижении плановых операций по поводу ЯБ на 72% и частоты экстренных операций по поводу кровотечений на 35%, число операций по поводу перфоративных язв осталось практически на прежнем уровне. По данным J. Jibril и соавт. [408, 529] в Шотландии с 1975 по 1990гг. ежегодное количество операций по поводу ЯБ ДПК снизилось на 80%. В то же время число пер-

форативных язв у женщин в возрасте старше 65 лет возросло на 93%. Перфорация острокровоточащих гастродуоденальных язв является наиболее неблагоприятным сочетанием осложнений ЯБ, которая, как правило, протекает атипично и диагностируется с опозданием. Именно поэтому оперативные вмешательства нередко выполняются уже на фоне разлитого перитонита, что и приводит к высокой (44 – 71,2%) послеоперационной летальности [384].

По данным отечественных и зарубежных хирургов частота язвенного пилородуоденального стеноза (ЯПДС) варьирует от 10 до 63,5%, составляя в среднем 15-30% [216, 289]. Среди других осложнений ЯБ стеноз является показанием к хирургическому лечению у 45-84% больных. Летальность при хирургическом лечении ЯПДС в 1,5-2 раза выше, чем при неосложнённой дуоденальной язве (в среднем 4-5%), стеноз служит причиной смерти 11-13% умерших, страдающих ЯБ [289]. Процесс стенозирования развивается вследствие заживления язвенных дефектов грубым «красным» рубцом, формирующимся из соединительной ткани, что приводит к выраженной деформации луковицы ДПК (рисунки 41, 42).

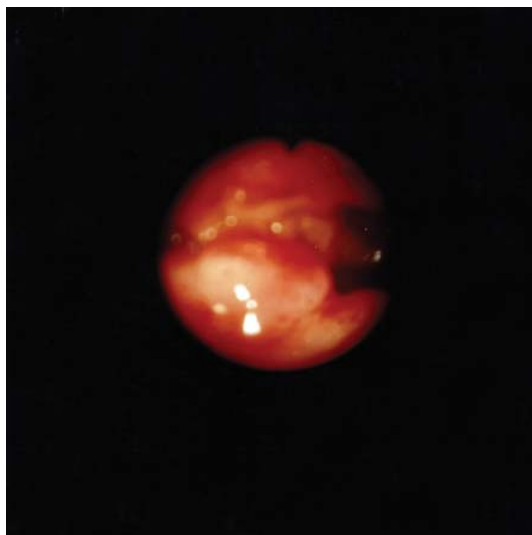


Рис.41 Язва луковицы 12-ти перстной кишки в стадии заживления грубым «красным» рубцом.

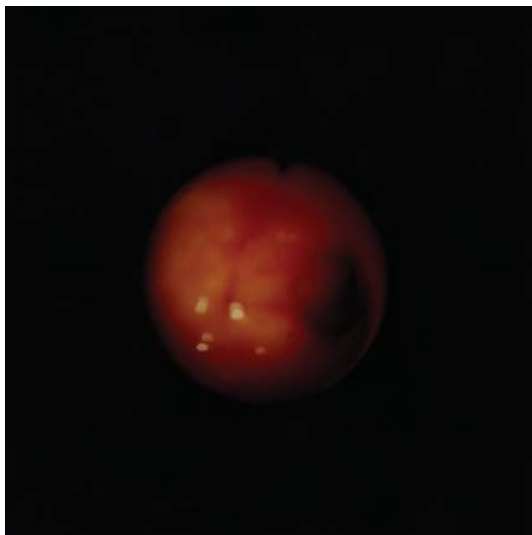


Рис.42 Грубая рубцово-язвенная деформация луковицы 12-перстной кишки с переходом в стеноз выходного отдела луковицы.

ГЛАВА 4

ДИАГНОСТИКА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

4.1 Рентгенологическая диагностика язвенной болезни

Распознавание поражений желудка и двенадцатиперстной кишки осуществляется врачом-рентгенологом, который лично выполнил исследование, т.е. произвел просвечивание и сделал рентгенограммы под контролем просвечивания.

В норме на рентгенологическом снимке желудок расположен в верхней части брюшной полости, в основном слева от срединной плоскости тела. Лишь его выходной отдел переходит за эту линию в правую сторону брюшной полости. В желудке различают верхнюю часть, включающую свод и кардию, среднюю часть – тело, нижнюю часть, состоящую из антрального отдела и канала привратника.

До приёма контрастной массы желудок натощак находится в спавшемся состоянии и имеет вид толстого тяжа. На хороших снимках иногда различимо изображение всей толщи стенки желудка – она составляет 1,5 – 3 см. По мере заполнения желудка контрастной массой он расширяется, причём его стенка истончается до 0,2 – 0,3 см. После 1 – 2 глотков водной взвеси сульфата бария вырисовывается рельеф внутренней поверхности желудка. В верхней части его отмечается довольно сложный переплёт складок, идущих в разных направлениях. В теле желудка выделяют 4 – 5 продольных, слегка извилистых складок. Около малой кривизны они обычно идут параллельно в продольном направлении, а вблизи большой кривизны переходят с задней стенки на переднюю и нередко делают контур большой кривизны зубчатым (контур малой кривизны в норме всегда ровный, чёткий). В антральном отделе желудка имеется несколько продольно и косо идущих складок, которые сходятся к каналу привратника. Эти складки продолжают в луковице. На границе её и нисходящей части двенадцатиперстной кишки рельеф слизистой оболочки резко меняется. Здесь появляются типичные для всей тонкой кишки поперечно идущие узкие складки (так называемые керкринговы складки). Лишь в местах перистальтических волн они принимают продольное направление, чтобы по прохождении волны вновь стать поперчными.

При «тугом» наполнении можно судить о положении, форме и величине полости желудка. При вертикальном положении человека в своде желудка в норме всегда имеется скопление воздуха (воздушный пузырь желудка). По контурам тени желудка проходят перистальтические волны в виде симметричных циркулярных сужений полости желудка.

Принятый внутрь барий переходит из желудка в двенадцатиперстную кишку через канал привратника. Опорожнение желудка происходит ритмично. Ширина просвета привратника обычно равна 0,5 см. Двенадцатиперстную кишку делят на три части: верхнюю горизонтальную, нисходящую и нижнюю горизонтальную. Верхнюю горизонтальную часть из-за её формы называют луковицей. В ней выделяют малую кривизну (продолжение малой кривизны желудка), большую кривизну (продолжение большой кривизны желудка), переднюю и заднюю стенки. Контуры луковицы имеют вид чётких дугообразных линий [227].

Хронические гастриты обуславливают синдром *патологических изменений слизистой оболочки желудка*.

Рентгенодиагностика гастрита строится на учёте общей и частной семиотики. Любой гастрит характеризуется расширением кровеносных сосудов, отёком и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы, а также их дистрофическими изменениями (атрофия и др.). Этот анатомический субстрат является главной причиной макроскопических изменений внутренней поверхности желудка, выявляемых при рентгенологическом исследовании [158]. При проведении прицельных снимков желудка с давлением на переднюю брюшную стенку складки слизистой оболочки как бы раздавливаются, но зато достигается изображение небольших округлых возвышений на слизистой – желудочных полей. Равномерное распределение на слизистой оболочке желудочных полей диаметром 1 – 3 мм указывает на поверхностный гастрит. При глубоком гастрите рельеф слизистой делается «зернистым» - ареолы достигают в диаметре 3 – 5 мм [227]. Воспалительный отёк вначале ведёт к неравномерному увеличению *area gastricae*, которые в дальнейшем сглаживаются и вместо них появляются полипоподобные и подушкообразные возвышения. Складки слизистой оболочки неравномерно утолщаются, приобретая чёткообразный вид [158]. При атрофическом гастрите желудочные поля ещё крупнее и распределены по слизистой оболочке неравномерно. При дифференциальной диагностике надо иметь в виду *истинные эрозии*, которые напоминают желудочные поля. Но эрозия одиночна (или их несколько, но не много), она часто крупнее, а в центре её может быть крошечная тень скопления контрастного вещества [227]. Вследствие гиперсекреции в желудке натощак содержится много жидкости и слизи, причём количество жидкости не зависит от уровня кислотности [158].

При гастрите нередко возникают расстройства тонической функции; они выражаются как в снижении, так и в повышении тонуса. По-

нижение тонуса влечёт за собой угнетение перистальтики, расширение просвета желудка и разглаживание складок слизистой оболочки. Повышение тонуса, наоборот, вызывает утолщение и перестройку складок. Это явление особенно наглядно наблюдается в антральном отделе, где вследствие укорочения продольной мускулатуры нередко появляются поперечные складки, не свойственные нормальному желудку.

Различают острый гастрит, который редко является объектом рентгенологического исследования, и хронический, в котором различают следующие формы: 1) диффузный (универсальный); 2) антральный; 3) ригидный антральный; 4) эрозивный; 5) полипозный [158].

Иногда при исследовании слизистой оболочки обнаруживаются очень крупные, широкие и извилистые складки, образующие подушкообразные выпячивания в просвет желудка. Это бывает при избыточном развитии слизистой оболочки (*болезнь Менетрие*). Важно отметить, что в этих случаях перистальтика стенок желудка сохранена [227].

Рентгенодиагностика *язвенной болезни* желудка и двенадцатиперстной кишки основывается на выявлении морфологических и функциональных изменений. К рентгеноморфологическим признакам относятся: ниша, воспалительный вал вокруг ниши и конвергенция складок слизистой оболочки. Ниша определяется либо в виде контрастного пятна на рельефе (рельеф – ниша), либо в виде выступа на контуре. Почти половина язв желудка локализуется на малой кривизне в области тела, третья часть располагается в препилорическом отделе, около 10% обнаруживаются на задней стенке, 2-3% - в области кардии, около 1% - на большой кривизне, столько же – в пилорическом канале. Диаметр ниши варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Маленькие язвы имеют остроконечную форму и ровные контуры. С увеличением размеров язвы дно её становится тупым, а контуры – не совсем ровными [158].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки может проявляться различными синдромами. Самым частым и прямым признаком изъязвления служит *ограниченное расширение* желудка или луковицы, а точнее – появление выступа (*ниши*) на контуре тени желудка или луковицы. Ниша обусловлена скоплением контрастной массы в язвенном кратере [227]. Язвенная ниша обычно окружена более или менее выраженным воспалительным валом. Наружные очертания вала нечёткие. Края нередко нависают над кратером, вследствие чего на профильном изображении выявляется более узкий перешеек в области устья язвы, который выглядит в виде полупрозражной узкой ровной полоски [158].

Если язва при рентгенологическом исследовании видна в профиль, то на контуре обнаруживается округлый или треугольный выступ, обычно с маленькими углублениями по краям за счёт инфильтрации слизистой оболочки. Но не всегда удаётся увидеть язву желудка или луковицы в профиль: она может скрываться за окружающими частями желудка и кишки (например, при локализации на задней стенке антрального отдела желудка). Тогда пользуются прицельными снимками с тубусом-компрессором, чтобы на фоне рельефа слизистой заметить округлое или овальное скопление контрастной массы в изъязвлении. Величина ниши бывает разной в зависимости от размера изъязвления [227]. Различают ниши малые (0,5 x 0,5 – 0,8 см), средние (0,5 - 0,8 x 1,5 см), большие (до нескольких сантиметров). Последние могут иметь трёхслойную структуру, обусловленную изображением содержащихся в крупной язве бариевой взвеси, жидкости и газа. Примерно у 4% доброкачественных язв желудка диаметр больше 4 см. Их именуют гигантскими [159].

Воспалительные изменения, сопровождающие язву, вызывают увеличение числа складок слизистой оболочки, их утолщение и извилистость [227]. Конвергенция складок слизистой оболочки является признаком, указывающим на рубцевание язвы. Оно появляется в процессе уменьшения язвы и исчезает через некоторое время после полного её заживления [158].

Таким образом язва может обусловить и синдром патологических изменений слизистой оболочки. Но ведущим всё же, как правило, оказывается синдром ограниченного расширения желудка в виде образования ниши. Этот же синдром может быть вызван *первично-язвенной формой рака*. При ней раковый инфильтрат приводит к образованию язвы в самом начале своего развития. На слизистой оболочке желудка возникает небольшая язва, которая при внешнем осмотре и рентгенологическом исследовании мало отличается от пептической язвы. Однако, в отличие от пептической язвы, при этой форме рака, несмотря на активное консервативное лечение, в течение 1 – 1^с мес не происходит уменьшение и затем исчезновения язвы. *Изъязвлённый рак* распознаётся сравнительно легко, если он имеет вид блюдцеобразного, или чашеподобного, т.е. опухоли с приподнятыми в виде валика краями и распадающимся центром. При изъязвлённом раке ниша не полностью или совсем не выступает за контур тени желудка, иногда имеет неправильную форму и неровные контуры. Для многих злокачественных язв типична плоская форма: их поперечник (размер основания) намного превосходит длинник (глубина язвы). Во всех же неясных случаях показана гастроскопия с гастробиопсией. Иногда только этот метод исследования позволяет решить вопрос о природе изъязвлений [227].

Язвенная болезнь сопровождается нарушением функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее часты три симптома. Первый – наличие жидкости в желудке натощак (признак гиперсекреции). Вторым симптомом – регионарный спазм. В желудке он иногда возникает на уровне язвы, но на противоположной стенке и похож на «перст, указывающий на язву» (так называемый пальцевидный спазм). Контуры такого втяжения всегда чёткие, слегка дугообразные. При язве луковицы обычно отмечается спазм привратника, вследствие чего трудно бывает провести контрастную массу из желудка в луковицу. Третий симптом – ускоренное продвижение контрастного вещества по тому отделу желудка (кишки), где находится язва. Этот признак (местная гипермоторность) объясняется повышенной раздражимостью и двигательной активностью органа в области изъязвления [227].

Тонус желудка в фазе обострения язвенной болезни повышен, вследствие чего форма его может приближаться к форме рога. Перистальтика усилена, волны обычно глубокие, иногда сегментирующие. Как правило, возникает и региональный (локальный) спазм, который в зависимости от локализации язвы может иметь вид втяжения по большой кривизне (при язвах малой кривизны тела желудка) или циркулярного спазма (при язвах антрального отдела желудка). При субкардиальных язвах желудок может иметь вид песочных часов вследствие спазма преимущественно косых мышц.

Втяжение по большой кривизне располагается обычно на уровне язвенного кратера или ниже его, локализуясь на малой кривизне или вблизи неё. Контуры его чёткие, ровные, переход на соседние участки плавный. Рельеф слизистой оболочки не изменён. При дозированной компрессии, а также под влиянием спазмолитических препаратов форма и размеры втяжения меняются.

При локализации язвы на зодней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки возникает втяжение по малой её кривизне, а при наличии язвы на передней стенке – по большой кривизне. Появление двух «контактных» («целующихся») язв луковицы (на передней и задней её стенках) сопровождается втяжением большой и малой кривизны луковицы, вследствие чего она принимает форму трилистника [159].

Гиперсекреция при язве отмечается независимо от уровня кислотности. Она обнаруживается в виде жидкости натощак и быстрого её накопления в момент исследования. При заполнении желудка бариевой взвесью наблюдается явление седиментации, а после оседания контрастной массы выявляется «интермедиарный слой» жидкости [158].

При этом количество жидкости в процессе рентгенологического исследования может увеличиться [227].

Опорожнение желудка при язвенной болезни чаще всего замедлено, что обычно связано со спазмом привратника и гиперсекрецией. Иногда наблюдаются быстрая эвакуация содержимого желудка и зияние привратника. При этом характер опорожнения желудка нередко меняется в процессе исследования: замедленная вначале эвакуация сменяется быстрым опорожением желудка или, наоборот, на смену ускоренного опорожнения приходит резкое его замедление [159].

Перечисленные функциональные симптомы помогают оценить динамику болезни. По мере развития ремиссии уменьшается набухлость слизистой оболочки, исчезают гиперсекреция и спазмы, устраняется гипермотильность, уменьшается, а затем исчезает ниша, причём язва обычно исчезает раньше, чем функциональные расстройства. Однако, пока сохраняются функциональные нарушения, нельзя прекращать лечение, иначе вскоре может наступить рецидив болезни [227].

Из осложнений язвы наибольшее значение имеют её озлокачествление, кровотечение, пенетрация, перфорация, органический стеноз привратника.

Озлокачествлению чаще всего подвергаются язвы антрального отдела, кардии и большой кривизны. Редко озлокачествляются язвы малой кривизны тела желудка и привратника. Наиболее характерными признаками озлокачествления язвы являются отсутствие эффекта от консервативного лечения, неправильная форма и неравномерная глубина, преобладание поперечного размера язвы над её глубиной, появление неравномерно-бугристого вала, отсутствие перешейка, регидность в окружности язвы, обрыв складок [158].

Большая величина язвы и её фиксация заставляют подозревать пенетрацию в соседний орган. В случае пенетрации ниша проникает далеко за контур желудка. При этом нередко появляется симптом трёхслойности: нижний слой – барий, средний – жидкость, верхний – газ [158].

При подозрении на язвенное кровотечение рентгенологическое исследование может быть проведено незамедлительно, но чаще прибегают к мерам остановки кровотечения или к срочной гастроскопии [227].

Самым же грозным осложнением является прободение язвы. Через отверстие в стенке желудка или кишки в брюшную полость переходит газ. Наиболее достоверным и специфическим симптомом перфорации – появление свободного газа в брюшной полости (прободной

пневмоперитонеум), который концентрируется под куполом диафрагмы [158, 227]. Чтобы его обнаружить, больного доставляют на каталке в рентгеновский кабинет и помещают между экраном и трубкой рентгеновского аппарата. Исследуют больного в том положении, в котором он привезен. Свободный газ всегда скапливается в самом высоко расположенном отделе брюшной полости для данного положения больного. При изменении положения больного газ перемещается в брюшной полости [227]. Излившееся в брюшную полость содержимое желудка, а также реактивный выпот выявляются в виде множественных мелких серповидных теней и более широких горизонтальных уровней между раздутыми газом петлями кишечника [158].

Язва, как и рак, могут привести к органическому стенозу привратника. Классическая картина непроходимости при медленно развивающемся стенозе наблюдается редко. Даже при резко выраженных степенях сужения привратника с задержкой контрастного вещества в течение нескольких суток общее состояние больного длительное время остаётся вполне удовлетворительным. Поэтому рентгенологическое исследование в диагностике стеноза привратника играет ведущую роль; оно не только констатирует факт органического стеноза, но и позволяет установить его причину. Перед исследованием желудка его надо промыть [158].

Стеноз - одно из наиболее частых осложнений язвенного процесса, поражающего пилородуоденальную зону. Клинически такое состояние обычно трактуется как стеноз привратника. Однако, согласно данным литературы, в большинстве случаев сужение располагается не в зоне пилорического канала, а в двенадцатиперстной кишке [381]. Стеноз двенадцатиперстной кишки по отношению ко всем стенозам пилородуоденальной зоны составляет 94% [190]. Поэтому термин «стеноз привратника» не следует применять во всех случаях язвенного стеноза выхода их желудка до точного установления локализации сужения. Логичнее пользоваться терминами, отражающими точную анатомическую локализацию процесса (например, язвенный стеноз препилорического отдела желудка, язвенный стеноз привратника, язвенный стеноз двенадцатиперстной кишки).

Рентгенологическому исследованию должна предшествовать тщательная подготовка больного: промывание желудка щелочным раствором с последующим откачиванием содержимого в течение 2 – 4 дней (в зависимости от степени компенсации стеноза), щадящая диета. Освобождение желудка от содержимого улучшает обмазывание слизистой

оболочки бариевой взвесью, что способствует лучшему выявлению патологических изменений в пилородуоденальной области [159].

При органическом стенозе желудок увеличен в объёме, натошак содержит большое количество жидкости, слизи и остатки пищи. Уже при обзорной рентгеноскопии в левом предреберье удаётся видеть массивную тень увеличенного и заполненного жидкостью желудка. Газовый пузырь желудка имеет форму узкого сегмента с широким основанием. Контрастная масса тонет в большом количестве жидкости и оседает на дно синуса. Моторика желудка характеризуется отчётливо выраженной периодичностью с превалированием фаз покоя над периодами двигательной активности. Сроки эвакуации из желудка различны: они зависят от степени стеноза. В начальной стадии в связи с повышением тонуса и усилением перистальтики общая продолжительность опорожнения желудка не превышает нормальных сроков. Дальнейшее прогрессирование стеноза ведёт к задержке эвакуации. С этой точки зрения различают: компенсированные, субкомпенсированные и декомпенсированные стенозы [158].

4.2 Эндоскопическая диагностика эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Современные фиброскопы позволяют осмотреть любые отделы желудка и двенадцатиперстной кишки. Это объясняется не только гибкостью инструмента, но и возможностью придавать ему желаемое направление и изгиб. Имеется также возможность производить прицельную биопсию из дна, краёв язвы и прилежащих к ней зон, фотографировать обнаруженные изменения, а также осуществлять лечебные процедуры. Эндоскопическая техника позволяет расширить объём выявленной патологии, и, в первую очередь таких повреждений слизистой, как эрозии.

Эрозии. Эрозии и острые язвы по частоте развития занимают первое место среди разнообразных патологических процессов, происходящих в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эндоскопически можно выделить три основные формы **эрозий желудка**, которые имеют характерные патоморфологические признаки: 1) поверхностные (плоские); 2) геморрагические; 3) воспалительно – гиперпластические («полные» эрозии, по терминологии японских авторов). Первые две формы являются следствием острого процесса в слизистой оболочке желудка, а третья – хронического. Геморрагические

проявления могут присоединяться на всех этапах как острого, так и хронического эрозивного процесса, осложняя течение заболевания.

Поверхностные эрозии – плоские дефекты слизистой оболочки различной величины и формы, покрытые фибринозным налётом или чистые, края их обычно невысокие, слизистая оболочка в зоне эрозий гиперемированная, отёчная, чаще в виде небольшого узкого ободка, шириною от 1 до 3 мм, реже с более широким валом. В первом случае ограничивается покровным эпителием без вовлечения стромы слизистой оболочки, а во втором поражается и строма, поэтому отёчно – воспалительные изменения более выражены.

Геморрагические эрозии разнообразны не только по форме и величине, но и по глубине поражения слизистой оболочки (от поверхностных до углублённых), покрыты кровью или геморрагическим налётом. Слизистая оболочка вокруг эрозий бледная, слегка отёчная, нередко покрыта слоем алой крови или налётом кровянистой слизи.

Воспалительно – гиперпластические эрозии имеют вид полиповидных образований на слизистой оболочке с центральным дефектом овальной или округлой формы. Часто эти эрозии располагаются на вершинах складок, причём обычно при раздувании желудка воздухом складки полностью расправляются, а полиповидные возвышения остаются. Слизистая оболочка в зоне эрозий может быть умеренно отёчной, гиперемированной или почти не изменённой.

Размеры воспалительно-гиперпластических эрозий различны – от мелких (0,2 – 0,4 см) до крупных (0,8 – 1,5 см) образований. В формировании этих эрозий ведущая роль принадлежит изменениям со стороны сосудистого и соединительнотканного аппарата слизистой оболочки и подслизистого слоя. Это приводит к выраженному отёку и пропитыванию фибрином слизистой оболочки в зоне эрозии, в результате чего эрозия как бы выбухает в просвет желудка на отёчно-воспалительном основании.

Локализация эрозий в желудке может быть разнообразной (особенно это относится к геморрагическим эрозиям). Однако наблюдается предпочтительная распространённость поверхностных эрозий в фундальном отделе, а воспалительно – гиперпластических - в дистальном отделе желудка.

Поверхностные и геморрагические эрозии, за редким исключением, быстро эпителизуются (обычно в течение 5 – 14 дней), не оставляя никаких существенных (макроскопических) следов. Часть воспалительно – гиперпластических эрозий также проходит все стадии эволюции

процесса (иногда в течение длительного времени – до 2 – 3 лет и более), после чего полностью исчезают выбухания слизистой оболочки на месте эрозии. Однако большинство эрозий этого типа приобретает рецидивирующее течение. В этих случаях эрозии периодически обостряются и заживают, но выбухание слизистой оболочки на месте эрозий остается постоянно вследствие развившегося фиброза тканей и выраженного продуктивного воспаления. На этих участках при гистологическом исследовании отчетливо выявляется предрасположенность к гиперплазии покровного эпителия. Изредка определяется также гиперплазия железистого аппарата слизистой оболочки желудка. Когда эрозии этой формы заживают, то при эндоскопическом исследовании отличить воспалительно – гиперпластические образования от истинного полипоза без гистологического изучения материала прицельной биопсии невозможно. При наметившейся тенденции к гиперплазии эпителиальных элементов не исключается цепь последовательных превращений: эрозия воспалительно – гиперпластического типа - железистый полип – рак [Kawai K., 1967]. В связи с этим требуется динамическое наблюдение за данными больными, поскольку существует опасность развития у них злокачественных новообразований [357].

Эрозии двенадцатиперстной кишки, как правило, располагаются в луковице, крайне редко их обнаруживают в залуковичной части кишки, что послужило основанием обозначать эти изменения как эрозивный бульбит. При сочетанном эрозивном поражении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки эрозии в желудке обычно локализовались в пилороантральном отделе, особенно при сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Эрозивный бульбит наблюдается обычно на фоне резко выраженного дуоденита и несколько реже – поверхностного и атрофического дуоденита. При этом чем интенсивнее проявления дуоденита, тем больше количество эрозий в луковице.

Эндоскопически можно выделить три основные формы эрозий луковицы двенадцатиперстной кишки: поверхностные, геморрагические и плосковоспалительные.

Поверхностные эрозии - очень небольшие дефекты типа петехий до 0,2 – 0,3 см в диаметре; чаще дно этих эрозий чистое, они ярко-красного цвета, поэтому особенно отчетливо заметны на фоне бледной отёчной слизистой оболочки. Эрозии обычно множественные, поражённые участки имеют своеобразный вид из-за контрастного и «мозаичного» сочетания двух цветов – белого и ярко-красного (изменения по типу «перец с солью», по определению японских авторов).

Геморрагические эрозии – мелкоточечные дефекты слизистой оболочки, напоминающие укол булавкой, диаметр их не более 0,1 см. Выявление этих эрозий затруднено при наличии выраженной разлитой гиперемии слизистой оболочки. Поскольку они встречаются при остром кровотечении, то рассмотреть их на фоне бледной слизистой оболочки не представляет больших затруднений.

Плосковоспалительные эрозии обычно небольшие, овальной или округлой формы, диаметр их 0,3 – 0,4 см, но может достигать и 1,0 см, дно покрыто фибринозным налётом, края невысокие, отёчные, но с резко выраженным ободком окружающей их гиперемированной слизистой оболочки. Эрозии могут служить источником кровотечения, которое большей частью происходит из краёв.

Заживление эрозий луковицы часто происходит очень быстро – через 7 – 10 дней. Это обычно наблюдается при остром или подостром повреждении слизистой оболочки. В тех случаях, когда эрозивные поражения являются самостоятельной формой обострения язвенной болезни или сопутствуют язвенной болезни, время заживления эрозий увеличивается до 1 – 1,5 мес. [261, 357].

Острые язвы. Важным обстоятельством, в связи с которым острым язвам уделяют пристальное внимание, является частое осложнение их профузным кровотечением, возникающим почти у трети больных. При эндоскопическом исследовании нередко трудно отличить острую язву от хронической, находящейся в фазе обострения. Обычно острые язвы небольших размеров (0,5 – 1,0 см в диаметре), форма их округлая, края – ровные, гладкие, дно неглубокое, часто с геморрагическим налётом. Характерна для острых язв их множественность (в отличие от хронических), нередко наблюдается сочетание острых язв в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Среди острых язв желудка выделяют своеобразные, редко встречающиеся изъязвления, сопровождающиеся массивным кровотечением из крупных аррозированных артерий, – так называемые простые изъязвления, которые обычно развиваются в теле и дне желудка и не образуются на малой кривизне и в пилорическом отделе (участках преимущественной локализации хронической язвы). Наличие крупных артериальных стволов в подслизистом слое определённых участков желудка обуславливает возникновение профузного кровотечения при остром изъязвлении. Патологоанатомы показали что параллельно малой и большой кривизне желудка, на расстоянии 3 – 4 см от них располагается зона шириной 1 – 2 см, где первичные ветви желудочных

артерий проходят, не разделяясь, сквозь собственную мышечную оболочку в подслизистый слой, где изгибаются в виде дуги и образуют сплетение, из которого ретроградно отходят сосуды, питающие мышечные слои. При образовании в этой зоне острых язв, удачно названных Voth (1962) «сосудистой ахиллесовой пятой желудка», может произойти эрозия крупного артериального сосуда и возникнуть массивное кровотечение [357].

Хронические язвы. Хроническая язва является местным и наиболее важным признаком хронического рецидивирующего заболевания всего организма – язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно многочисленным эндоскопическим исследованиям локализация **хронических язв в желудке** различна, наиболее часто они встречаются на малой кривизне (45 – 50 %), в пилорическом и препилорическом отделах (38 – 45%), намного реже – в верхнем отделе желудка (8 – 10 %), на передней и задней стенках тела желудка (3 – 5 %) и очень редко – в области дна (свода) и большой кривизны желудка (0,1 – 0,2 %). В большинстве случаев хронические язвы желудка – одиночные, и только в 10 – 20 % случаев наблюдаются множественные изъязвления (Самсонов В.А., 1975). Большая часть множественных язв по локализации не отличаются от одиночных.

Хронические язвы желудка могут быть разных размеров – от 0,5 – 1,5 до 3 – 4 см и в некоторых случаях они достигают ещё больших величин – 6 – 10 см. Язвы значительных размеров располагаются в основном по малой кривизне и по задней стенке желудка, где его спяние с соседними органами может длительное время препятствовать перфорации при прогрессировании язвы. Иногда встречается сочетание прогрессирующих хронических язв, осложнённых кровотечением или прободением, с рубцующимися. В отдельных случаях наблюдаются множественные хронические язвы в сочетании с острыми и подострыми. Частота множественных язв желудка увеличивается с возрастом.

При гастроскопии хроническая язва желудка в стадии обострения имеет весьма яркую картину. Форма язвы чаще круглая или овальная, реже эллипсоидная или щелевидная, резко очерченная. Край, обращённый к кардии, выступает над дном язвы, как бы подрытый, а край, обращённый к привратнику, чаще всего более сглаженный, пологий. Язвенный вал увеличивается за счёт отёка, в результате чего углубляется дно язвы, которое покрыто некрозом и фибринозными наложениями и

окрашено в серый или в жёлтый цвет. Слизистая оболочка вокруг язвы гиперемирована и отёчна, очень редко она может быть не изменена [261, 357].

При изучении биопсийного материала, полученного из дна и края язвы, находящейся в стадии обострения, выявляют детрит в виде скопления слизи с примесью распадающихся лейкоцитов, эритроцитов и слущенных клеток, под которыми находятся некротизированные коллагеновые волокна. Иногда под этим слоем определяют грануляционную ткань и пучки гладкомышечных волокон с гистиолейкоцитарной инфильтрацией. Особенно характерна картина острого воспаления с отёком, лимфоплазмочитарной инфильтрацией, значительным кровенаполнением сосудов. Нередко выявляют атрофию желез с замещением их соединительными волокнами и кишечную метаплазию.

Эндоскопическая картина заживающей язвы характеризуется уменьшением гиперемии окружающей слизистой оболочки и периферических воспалительно-отёчных явлений. Воспалительный вал вокруг язвы сглаживается, уменьшается, сама язва становится менее глубокой, дно язвы очищается и покрывается грануляциями. По результатам биопсии краёв и дна язвы устанавливают процесс её заживления. При этом поверхностный эпителий наползает на дно язвы, поверхность которой очищается от детрита. По краям язвы уменьшается отёк, лейкоцитарная инфильтрация, появляются участки созревающей грануляционной ткани.

При повторной гастроскопии на месте бывшей язвы выявляют более гиперемированный участок слизистой оболочки. В этот период в области зажившей язвы образуется втяжение стенки вследствие образования рубца. В материале, полученном при биопсии этого участка, сохраняются воспаление в виде лимфоплазмочитарной инфильтрации и умеренно выраженный отёк слизистой оболочки. Эти изменения в виде подострого воспаления остаются длительное время после восстановления целостности слизистой оболочки, установленного при макро- и микроскопическом исследовании [357].

Локализация **хронических язв в луковице двенадцатиперстной кишки** различна: по малой кривизне (30 – 35 %), передней стенке (35 – 45 %), задней стенке (10-15%), большой кривизне (5 – 8 %). Нередко обнаруживаются множественные язвы луковицы (5 – 10 %). В 2 – 5 % случаев выявляются внелуковичные язвы двенадцатиперстной кишки, которые чаще всего располагаются в верхней трети и реже – в средней трети (парафатерально) нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. Диаметр их варьирует от 0,8 до 1,5 см. Вокруг язвы всегда от-

мечаются выраженная воспалительная реакция слизистой оболочки со стойкой конвергенцией складок к язве, в результате чего происходит сужение и деформация полости кишки в зоне язвы.

Внешний вид хронической язвы двенадцатиперстной кишки в стадии обострения весьма характерен: форма чаще неправильная – полигональная или щелевидная, дно неглубокое, покрыто серым или жёлтым налётом, края отёчные, неровные, с зернистыми выбуханиями, легко кровоточат. Слизистая оболочка вокруг язвы резко гиперемизированная на значительном участке, легко ранимая. Обычно при обострении выявляется значительная деформация луковицы, которая затрудняет осмотр этого участка.

В стадии начинающегося заживления и стихания воспалительных явлений размеры язвы уменьшаются, она обычно приобретает линейную форму, дно язвы уплощается, нередко полностью очищается от налёта, края становятся гладкими, менее отёчными, часто выявляется конвергенция складок слизистой оболочки к язве. Зона периульцерозной гиперемии уменьшается как по протяжённости, так и по интенсивности и обычно имеет вид ободка вокруг язвы. Деформация стенки кишки в области язвы становится менее ригидной, она легче расправляется при раздувании воздухом и не влияет на качество осмотра.

При полном заживлении определяется рубец белого цвета, чаще всего в виде линейного втяжения. Слизистая оболочка вокруг может быть слегка гиперемизированной. Однако нередко заживление язвы заканчивается формированием грубого «красного» рубца [357].

Язвенная болезнь у детей встречается значительно реже, чем у взрослых, в основном в школьном возрасте. Язвы локализуются преимущественно в двенадцатиперстной кишке. При этом на фоне выраженного дуоденита эндоскопически выявляется дефект слизистой оболочки с высоким воспалительным валом. Язвенный дефект, как правило, покрыт серым фибринозным налётом. Размеры и форма язвенных дефектов различные. Как правило, язвы единичные, довольно редко встречаются множественное поражение. При эндоскопическом контроле в процессе лечения можно наблюдать весь процесс заживления язвы: первоначально уменьшается гиперемия, спадает отёк слизистой оболочки, края язвенного дефекта уплощаются, появляются грануляции. Через 5 – 6 недель от начала лечения наблюдается рубцевание язвенного дефекта с образованием рубца линейной или звёздчатой формы. Рельеф слизистой оболочки и архитектура складок восстанавливаются не ранее чем через год [180].

Дифференциальная диагностика. Проблема дифференциальной диагностики дуоденальных язв не стоит остро, поскольку злокачественные поражения двенадцатиперстной кишки отмечаются очень редко. Однако нередко при первичном обследовании невозможно дифференцировать хроническую язву, язвенную форму рака двенадцатиперстной кишки и злокачественную язву, образующуюся при прорастании в кишку опухоли поджелудочной железы.

Дифференциальная диагностика хронических язв желудка с ранними язвенными формами рака и неинфильтративной раковой язвой на основании визуальных данных трудна, а иногда практически невозможна из-за отсутствия специфических эндоскопических симптомов. Сходство макроскопической картины тех и других дефектов слизистой оболочки желудка определяется рядом факторов: 1) карциноматозная ткань может располагаться в дефекте не тотально, а очагово, лишь по его краям и на дне; 2) злокачественная инфильтрация может распространяться не по поверхности слизистой оболочки, а в глубине её; 3) злокачественные и доброкачественные изъязвления на разных стадиях развития (острая, стадия эпителизации) могут иметь аналогичные эндоскопические симптомы («подрытые» высокие края, инфильтрация окружающей слизистой оболочки, конвергирующие рубцы и т.д.), что затрудняет диагностику.

Эффективность гастробиопсии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изъязвлений определяется количеством взятых и исследованных фрагментов слизистой оболочки. По данным гастробиопсий правильный диагноз можно поставить в 85,2% и даже в 100% случаев, исследуя 6 – 7 фрагментов, а гистологическое изучение 3-х фрагментов обеспечивает диагностику в 75 % наблюдений [79, 341]. Наибольшая точность морфологических заключений наблюдается при эрозивных и язвенных поражениях (типы II с и III ранних форм рака). Точность морфологического заключения зависит от количества материала, взятого для исследования.

Перспективным в диагностике ранних форм рака является метод хромогастроскопии с метиленовым синим. Необходимость применения этого метода обусловлена трудностью интерпретации поражения на основании визуальных данных, особенностями патологической анатомии раннего рака, возможностью его прерывистого роста с сохранением островков неизменённой слизистой оболочки и наличием мультицентрических карциноматозных фокусов.

Синяя окраска канцероматозных поражений не только способству-

ет установлению визуального диагноза, но и позволяет определить место, где осуществляют прицельные биопсии.

Особое значение при раннем раке желудка имеют петельная и «горячая» биопсия. Их внедрение в клиническую практику обеспечивает раннюю диагностику рака в 100% наблюдений. Высокая эффективность этих методов обусловлена тем, что удаляют и подвергают тщательному морфологическому исследованию все новообразования или его большую часть, в том числе и при эрозивно-язвенных формах рака.

Таким образом, внедрение в клиническую практику эндоскопии открыло перспективу решения проблемы диагностики рака желудка на ранних стадиях. В связи с этим увеличились частота выявления этого заболевания и число больных, оперированных на ранних стадиях [79].

ГЛАВА 5

ДИАГНОСТИКА *HELICOBACTER PYLORI*

5.1 Инвазивные методы диагностики *Helicobacter pylori*

Инвазивные методы диагностики *Helicobacter pylori* предусматривают эндоскопические исследования с последующим взятием биопсийного материала и проведением быстрого уреазного теста, гистоморфологического и / или бактериологического исследований [34, 359].

Быстрый уреазный тест по сути представляет собой биохимический метод определения уреазы в биоптате. Принцип действия теста: в диагностические среды, обязательно включающие мочевины и индикатор, помещают гастробиоптат; под влиянием уреазы происходит разложение мочевины до углекислого газа и ионов аммония. что приводит к увеличению pH среды (от 6,8 до 8,4), выявляемому индикатором, чаще всего феноловым красным. В результате жёлтый цвет среды в тесте меняется на малиново-красный, если уреазы содержится в исследуемом биоптате, и не изменяется, если уреазы в ней отсутствует [77, 191, 359].

В настоящее время предложено большое количество уреазных тестов, часть из которых выпускается в виде диагностикумов промышленным способом. **Де-нол** тест является так называемым быстрым уреазным тестом, позволяющим считывать результат в течение 1 мин – 1 ч в зависимости от буферной ёмкости теста (для Де-нол теста – 20 мин). Коммерческий CLO-тест представляет собой гелеобразную таблетку, содержащую мочевины, феноловый краситель и бактериостатический агент. Биоптат помещают на поверхность таблетки. При наличии в исследуемом материале уреазы мочевины гидролизуются до аммиака, который защелачивает среду. При этом индикатор меняет окраску от жёлтой до малиновой. Через 20 мин этот тест положителен у 75%, через 24 ч – у 95% больных с подтверждённым инфицированием HP. Плотный носитель среды используется и в *Samru-test*, который имеет срок хранения при комнатной температуре более года. Уреазные тесты относятся к наиболее распространённым методам диагностики HP по его ферментативной активности. Диагностическую среду для выявления уреазной активности HP можно изготовить в лаборатории. В российских «Рекомендациях по диагностике и лечению инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки» приведена пропись уреазного теста: 2 г мочевины, 10 мл фенолорота (0,5%), 20 мг азида натрия доводят до 100 мл 0,001 М фосфатным буфером, pH 5,5. Чувствительность указанных тестов колеблется от 65 до 95%, специфичность – от 75 до 100% [34, 191].

Предложение ряда исследователей определять уреазную активность в желудочном соке не нашло применения в клинической практике [34, 191].

Преимущества уреазных тестов: простота в выполнении; возможность получения ответа в течение нескольких часов.

Недостатки метода: положителен только при наличии активной инфекции; необходимость проведения индивидуальной процедуры (гастроскопии) для его выполнения. Быстрота изменения окраски индикатора в тесте зависит от уреазной активности, а последняя – от количества бактерий (при малом количестве бактерий окраска в уреазном тесте может измениться через несколько часов, а то и через сутки) [34, 359]. Уреазные тесты дают представление о наличии НР только в одном участке СОЖ, биоптаты не годятся для последующего гистологического исследования. Эти ограничения не позволяют в одном и том же участке СОЖ проводить чёткую корреляцию между её структурными изменениями и активностью уреазы. К существенным недостаткам следует отнести возможность получения ложноположительных результатов, так как доказано, что у больных с патологией желудочно-кишечного тракта его верхние отделы заселяются грамотрицательными бактериями, из которых многие виды способны продуцировать уреазу, а наиболее часто встречающиеся у человека *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* способны расщеплять мочевину в те же сроки, что и НР [34, 191]; уреазный тест может быть позитивным у лиц, желудок которых колонизирован *H. heilmanii*, имеющим очень близкое сходство с НР [34].

Микробиологический способ диагностики включает несколько стадий: получение материала, транспортировку, хранение, выращивание, идентификацию. Предметом исследования является биоптат из СОЖ или ДПК [70, 359]. Большим успехом в деле культивирования НР стало создание транспортных сред, которые позволяют продлить срок транспортировки биоптата из эндоскопического кабинета в микробиологическую лабораторию до 1 суток [34, 191]. Одной из наилучших транспортных сред является 0,5 мл 20% раствор глюкозы. Другие транспортные среды: питательные бульоны, тиогликолевая среда, транспортная среда Стьюарта [34, 359]. Лучшей средой для сохранения НР является дефибринированная лошадиная кровь. НР очень чувствительны к условиям выращивания. Оптимальные условия для роста микроорганизма создаются при инкубации в атмосфере, содержащей 5% кислорода, 7% окиси углерода, 8% водорода и 80% азота с поддержанием влажности 98% и температуры 37°С [191, 347]. Для данного микроорганизма губительны как анаэробные условия,

так и более высокий процент кислорода. Для создания микроаэрофильной атмосферы используют газогенераторные пакеты, которые начинают продуцировать газовые смеси после добавления в них воды [34, 191]. В состав плотных селективных сред для посева входят: основа кровяного агара № 2 (Oxoid), основа агара Колумбия, агар для выделения бруцелл. Обычно к одной из основ добавляют 5-10% крови овец или лошади. Ряд исследователей считают, что бактерия хорошо выделяется при посеве на «шоколадный» агар. Селективная добавка может содержать ванкомицин, триметоприм, полимиксин, подавляющие рост сопутствующей микрофлоры [34, 191]. Рост культуры НР происходит, как правило, на 3-и сутки. При появлении колоний, сходных по морфологии с НР (диаметр до 0,5 – 2 мм, в виде «капель росы», при сплошном росте образуют прозрачную плёнку), проводится их идентификация. Для идентификации их окрашивают по Грамму (при микроскопировании при наличии НР обнаруживаются грамотрицательные изогнутые палочки). Затем определяют биохимические свойства бактерий. Для НР характерны уреазная, каталазная, оксидазная активность, образование сероводорода; бактерия не редуцирует нитраты, не образует индола, не ферментирует глюкозы [34, 191, 359].

Были предприняты попытки культивирования НР из желудочного сока и слюны, однако эта методика бактериологического исследования не получила широкого распространения [70, 191, 359].

Преимущества микробиологического способа диагностики. Данный метод позволяет точно идентифицировать бактерии (специфичность 100%) и даёт возможность исследовать чувствительность к антибактериальным препаратам, что существенно для лечения. Выделение чистой культуры бактерий (частота выделения колеблется от 33 до 97%) [34, 191] необходимо для типирования штаммов НР (создание банка штаммов), что может быть использовано в эпидемиологических и клинических целях, в частности, при мониторинге режима лечения для дифференциации между реинфекцией новым штаммом и рецидивированием, обусловленным тем же штаммом НР, а также для изучения антигенов возбудителя и факторов патогенности [34, 347]. Полученные штаммы можно исследовать на предмет устойчивости к антибактериальным препаратам, которая в настоящее время представляет основную проблему лечения этой инфекции, сводя на нет усилия врачей и подрывая веру даже в многокомпонентные схемы лечения. Без бактериологического метода планировать оптимальную схему лечения пациентов с инфекцией НР нельзя, так как основная причина, снижающая процент эрадикации – антибиотикорезистентность НР – может быть установлена в настоящее время только этим методом [34, 191].

Недостатки: культивирование НР - сложная, дорогостоящая задача, недоступная для большинства учреждений; требует специального лабораторного оборудования, большого опыта, строжайшего соблюдения всех правил забора, транспортировки, подбора специальных сред и инкубационного окружения. Кроме того, результаты становятся известными через неделю [34, 347, 359].

Морфологические методы выявления НР позволяют не только обнаруживать бактериальные тела, но и определять их положение в покрывающей слизи, наблюдать взаимоотношения с апикальной мембраной эпителиоцитов, а также выявлять механизмы взаимодействия инфекции с тканями «хозяина». Считается, что гистологическое изучение биоптата является одним из компонентов «золотого диагностического стандарта», позволяющего с достаточной долей надёжности установить наличие или отсутствие НР в желудке. В связи с мозаичным расположением возбудителя на слизистой оболочке желудка предложено одновременное проведение прицельных биопсий из нескольких наиболее воспалённых участков [34, 347]. Для гистологического исследования целесообразно брать биопсийные образцы из антрального отдела, тела желудка и ДПК не меньше 3-4 биоптата.

Гистологическая идентификация в биоптатах производится при помощи светового, фазово-контрастного и люминесцентного микроскопов. В световом микроскопе исследуются срезы, окрашенные по методу Гимза или импрегнированные серебром по Wartin - Starry, при котором микроорганизм окрашивается в чёрный цвет и отчётливо выделяется на светло-жёлтом фоне в виде изогнутых S- или V-образных палочек, что позволяет значительно проще его обнаружить. Благодаря высокой чувствительности и наглядности метод весьма эффективен для верификации небольшого количества микроорганизмов, в том числе единичных бактерий, за счёт чего их выявляемость значительно превышает таковую в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, где обнаружить НР можно только на достаточно тонких и хорошо окрашенных срезах [34, 346].

При изучении гомогенизированных в изотоническом растворе биоптатов с помощью фазово-контрастного микроскопа НР выявляется в слизи в виде чёрных изогнутых или S-образных палочек, тесно прилегающих к слою эпителия или в больших скоплениях. Исследование срезов, окрашенных акридин оранжевым, в люминесцентном микроскопе является высокочувствительным и специфическим методом. Процесс окрашивания фиксированных в формалине и залитых парафином био-

платов длится несколько минут и позволяет легко находить микроорганизмы в виде оранжевых флюоресцирующих спиралей [34, 347].

Наиболее чувствительными оказались окраски акридиновым оранжевым (85%) и красителем Гимзы (79%). Несколько меньше чувствительность окраски по Грамму (72%) и серебрение по Wartin-Starry (67%) [70, 359].

Гистоморфологический метод обладает рядом преимуществ: широкой доступностью, удобством хранения и транспортировки препаратов; возможностью оценки в любое время любым специалистом, который проводит ретроспективный анализ; возможностью определения степени обсеменения.

Возможность оценить состояние СОЖ, а не только определить наличие НР – огромное преимущество гистологического метода. Поставить диагноз гастрита и классифицировать выявленные изменения по Сиднейской системе, можно только морфологически, то есть гистологическое изучение биоптата обязательно для оценки патологического процесса в СО: наличия и выраженности воспаления, активности процесса, наличия и выраженности атрофии, метаплазии [34, 191].

Недостатки гистологического метода связаны с чисто технической проблемой отмывания с люминальной поверхности слоя слизи в процессе фиксации и обезвоживания биопсийного кусочка. В результате этого при оценке степени обсеменённости по гистологическому препарату могут быть получены заниженные результаты. Кроме того, существенным недостатком такой диагностики является длительное (от 5 до 7 суток) ожидание результатов. Также не представляется возможным достоверно судить о наличии кокковых форм НР в гистологических срезах, так как поперечно срезанные бациллярные микроорганизмы, как и сферические, имеют округлую форму [34, 346, 359].

Более надёжный способ оценки степени обсеменённости - изучение мазка-отпечатка (1-2 и более) или раздавленного биопрепарата, полученных при эндоскопии из биоптатов СОЖ. Биоптаты берут прицельно из участков с наиболее визуально выраженными отклонениями от нормы (гиперемия, отёк), но не из дна язв или эрозий). Высушенные мазки окрашивают по Паппенгейму либо после фиксации метанолом смесью азура и зозина или готовым красителем Романовского - Гимзы. Приведенные методы окраски позволяют выявлять морфологические особенности строения ядер и цитоплазмы клеток слизистой оболочки, присутствие НР, ориентировочно оценивать количество микроорганизмов [34, 191]. Подобное исследование выполняется в течение 15-60

мин. Степень обсеменённости оценивается следующим образом: 1) слабая степень (+) – до 20 микробных тел в поле зрения при х 630; 2) средняя степень (++) –от 20 до 50 микробных тел; 3) высокая степень (+ + +) – более 50 микробных тел в поле зрения [70, 347, 359]. Однако цитологический метод не даёт полной информации о структуре исследуемой слизистой оболочки. Диагностическая чувствительность цитологического метода составляет 80-90%, специфичность – 100%.

Предложенные способы выявления НР цитологическим методом в желудочном соке, полученном натощак, имеют низкие чувствительность и специфичность, поэтому в настоящее время не применяются [34, 191].

5.2 Неинвазивные методы диагностики *Helicobacter pylori*

Неинвазивные методы диагностики *Helicobacter pylori* включают различного рода иммунологические исследования, позволяющие определить наличие антител в сыворотке крови, а также уреазные дыхательные тесты и «азростат»[34, 359].

Иммунологические методы диагностики НР. Агрессия НР и колонизация СОЖ вызывают системный иммунный ответ, в результате чего в крови больного появляются антитела IgA, IgM, IgG к различным бактериальным антигенам, которые могут быть выявлены серологическими методами. Серологический метод является наиболее простым, наименее дорогим и наиболее доступным для определения инфицированности НР.В настоящее время разработано большое количество методов серологической диагностики НР: реакция гемагглютинации, реакция связывания комплемента, иммунофлюоресценция, но наиболее широкое распространение получил иммуноферментный анализ (ИФА) [34, 191]. Метод неинвазивный и косвенный, в крови больного определяют антитела к НР, относящиеся к IgA, IgM, чаще всего – к IgG. Одними из первых метод ИФА применили В.Rathbone и соавт.[191], которые использовали в качестве антигена препарат из цельных клеток НР, обработанных формалином. В дальнейшем для ИФА в качестве антигена стали применять препараты термической инактивации или ультразвуковой дезинтеграции НР. При использовании этого метода в общем титре антител наиболее ценным является определение уровней IgG- и IgA-антител к НР. Чувствительность метода колеблется от 87 до 98%, специфичность – от 75 до 100 %. В последние годы были получены диагностические тест-системы на базе ИФА, которые обладают высокой

чувствительностью и позволяют количественно определять антитела к НР различных классов. Итальянские исследователи D. Vaira и соавт., используя такие тест-системы, разработали стратегию скрининга НР-инфекции, которая дала обнадеживающие результаты и может быть использована для оценки эффективности эрадикации при использовании антител в динамике [34, 191].

В настоящее время в распоряжении специалистов клинической лабораторной диагностики имеются диагностические наборы для серологического анализа, которые позволяют оценивать патогенность штаммов НР. Такие штаммы характеризуются наличием CagA-гена, продуцируют цитотоксинассоциированный белок и чаще обнаруживаются у больных язвенной болезнью и раком желудка. Метод ИФА позволяет обнаружить антитела к цитотоксинассоциированному белку в сыворотке крови больных. Диагностическая чувствительность тест-систем для обнаружения антител к CagA-белку НР составляет 90-100%, специфичность – 76-94% [34, 191].

Преимущества ИФА: выявление факта инфицирования не только при манифестных, но и субклинических формах инфекции, а также на стадиях ремиссии заболевания; использование для проведения эпидемиологических исследований; возможность длительного (на протяжении лет) наблюдения за больными после успешного лечения; возможность скрининга больных с симптомами диспепсии; меньшая травматичность по сравнению со всеми другими методами, где нужно получение биоптата СОЖ; для проведения анализа требуется несколько микролитров сыворотки; в оборудованной лаборатории в современных аппаратах для ИФА некоторые стадии автоматизированы, что даёт возможность исследовать сотни проб в течение рабочего дня и получить результаты в короткие сроки (2,5-3 ч) [34, 191, 347].

Недостатки теста: нельзя использовать для оценки эффективности лечения или диагностики реинфекции, так как достоверное снижение титров специфических антител в крови после успешной эрадикации бактерий наступает не ранее 6-9 мес., а иногда и через 24 мес.; невозможность определения сроков инфицирования НР из-за инертности иммунной системы (тест отрицателен на ранней стадии инфекции, примерно до 18-60-го дня после заражения, пока гуморальный ответ ещё не возник); вероятность гипердиагностики вследствие перекрёстных реакций с антигенами кампилобактеров других видов, возможность ложноотрицательных результатов из-за неадекватного ответа иммунной системы вследствие её резкого угнетения [13, 191, 347, 359].

Одним из серологических методов диагностики НР-инфекции, обладающих высокой специфичностью, является Westernblot – встречная преципитация в геле антител в сыворотке крови больного с различными белками НР, мечеными зондами, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесёнными на нитроцеллюлозу. С помощью данного метода штаммы НР в настоящее время подразделяют на 4 серотипа в зависимости от выработки микроорганизмами цитотоксина VacA и цитотоксинассоциированного белка CagA: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (CagA-, VacA-) . В своих исследованиях M.Plebani и соавт., В.Д. Пасечников и соавт. показали, что инфицирование CagA-позитивными (серотип Ia) штаммами НР является фактором риска развития выраженного воспалительного ответа в СОЖ. Определение типа штаммов НР у инфицированных имеет важное прогностическое значение: пациенты с выявленными у них штаммами CagA+ НР в значительно большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и раку желудка, чем инфицированные штаммами CagA- [34, 191].

Недавно разработаны качественные тесты для определения антител к НР, которые можно выполнить «у постели больного». Они основаны на латекс-агглютинации или твёрдофазном ИФА и выявляют IgA-антитела к НР. Для проведения исследования нужна капля крови, взятой из пальца, результат считывается буквально через несколько минут, никаких дополнительных реактивов не требуется. Диагностическая чувствительность таких тестов составляет 94%, специфичность – 98% [34, 191]. Благодаря уникальной простоте выполнения эти методы незаменимы в небольших больницах или амбулаториях, где потребность в диагностике определяется единичными анализами или в кабинетах семейного врача. В 1998 г. появились тест – системы для количественного определения антигена НР в фекалиях больных методом ИФА, которые имеют большие перспективы. Диагностическая чувствительность таких методов в отношении выявления НР составляет 88,9%, специфичность – 94.6% [34, 191].

Дыхательный тест с мочевиной является наиболее чувствительным и легко выполнимым. Принцип метода основан на том, что после приёма *per os* раствора мочевины, меченой C^{13} или C^{14} , уреазы НР метаболизирует мочевины и высвобождает меченый углекислый газ. В 1987 г. D.Graham и соавт. [34, 191] опубликовали данные о первом методе с использованием меченой C^{13} мочевиной для определения *Campylobacter pylori* в СОЖ. Меченая мочевина даётся пациенту в составе пробного завтрака. Углекислый газ с меченым углеродом доставляется с кровото-

ком в лёгкие и выводится с выдыхаемым воздухом. Пациент делает выдох в специальную пробирку – контейнер, и пробу воздуха направляют на анализ. C^{14} – радиоактивный изотоп, который является источником низкоэнергетических бета-частиц. Его использование имеет ряд ограничений и подчиняется строгому контролю, поэтому данный вариант менее распространён. Для регистрации приращения $^{14}CO_2$ в выдыхаемом воздухе используют сцинтилляционный счётчик. Изотоп C^{13} не радиоактивен, может быть количественно определён с помощью газового масс-спектрометра или инфракрасного либо лазерного оборудования. Масс – спектрометры применяются наиболее широко. Поскольку для дыхательного теста не требуется проведения эзофагогастродуоденоскопии, этот метод применим к пациентам, которым она противопоказана. Дыхательный тест с изотопом C^{13} может быть использован для обследования детей, при эпидемиологических исследованиях больших контингентов населения. Этот тест даёт представление обо всей СОЖ, а не об отдельном её фрагменте. Его чувствительность достигает 99 %, а специфичность – 98 % [34, 191, 322]. Тест выполняется в течение 45 минут, и результаты можно получить в течение 24 часов, однако высокая стоимость масс – спектрометра ограничивает широкое внедрение дыхательного теста с использованием изотопа C^{13} .

Преимущества метода: не нужен квалифицированный обслуживающий персонал, прост и доступен в выполнении; возможность использования для скрининга (один масс-спектрометр анализирует 100 проб дыхания за 10 ч); неинвазивность метода.

Недостатки: дороговизна оборудования; положителен только при наличии активных форм НР; вариант дыхательного теста с использованием изотопа C^{14} нельзя применять у детей, которые в ближайшее десятилетие, очевидно, будут основным контингентом для лечения заболеваний, вызванных НР, с целью профилактики рака желудка. Также при использовании этого метода возможно получение ложноположительных результатов из-за колонизации ротовой полости и глотки такими уреазопродуцирующими микроорганизмами, как стрептококк и стафилококк [191, 347, 359]. Ложноотрицательные ответы теста могут быть получены, если пациент принимает антибиотики, соли висмута, а также, в отдельных случаях, на фоне приёма блокаторов протонной помпы. Так, было показано, что уменьшение популяции НР в СОЖ под воздействием омепразола, который в качестве средства монотерапии не может уничтожить НР, приводило к отрицательным результатам дыхательного теста у 38,5% больных, хотя другими методами НР у них выявлялись [34, 191, 359]. В связи

с этим приём данных лекарств должен быть прекращён по меньшей мере за 10 дней до проведения теста.

Аэротест – неинвазивный, автоматический метод диагностики НР. Мочевина, фильтрующаяся из плазмы крови в СОЖ, расщепляется экскретируемой НР уреазой до аммиака. Образующийся аммиак измеряют в выдыхаемом воздухе пациента при помощи линейного газоанализатора [351, 359, 427].

В последнее время ряд исследователей высказывают некоторые сомнения относительно специфичности методов, основанных на свойстве НР расщеплять мочевину, так как уреазы продуцируются многими бактериальными родами, включая *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*. Поэтому современные подходы к диагностике НР-инфекции включают и так называемые молекулярно-генетические методы исследования, которые представляют собой различные модификации, с обнаружением генетического материала, специфического для рода *Helicobacter* (16S-rРНК) и вида НР (гены *UreA*, *UreB*, *Cag*, *Vac*, *ice* и др.) [34, 191]. В последнее время широкое распространение получают методы диагностики инфекционных болезней с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). В силу высокой чувствительности и специфичности метод перспективен для детекции плохо растущих бактерий, которым требуются сложные питательные среды. Метод ПЦР уже используют для идентификации таких бактериальных патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Borrelia burgdorferi* [34, 260].

ПЦР используется для амплификации ДНК и позволяет в считанные часы размножить *in vitro* специфический участок ДНК (т.е. любой интересующий нас ген): с помощью ПЦР можно увеличить число копий специфической нуклеотидной последовательности более, чем в 106 раз всего за несколько часов. Чтобы провести реакцию, достаточно иметь ДНК-материал 1 клетки; количество амплифицированной с помощью ПЦР ДНК столь велико, что эту ДНК можно просто окрашивать [34, 191]. Для постановки реакции направленной амплификации ДНК используют праймеры с учётом известной нуклеотидной последовательностью 16S-rРНК (праймеры для ПЦР синтезируют на синтезаторе ДНК (ЛКВ «Pharmacia», Швеция)). Выбранные праймеры позволяют амплифицировать фрагмент генома НР размером 209 нуклеотидных пар (н. п.). Существенным условием для достижения специфичности ПЦР является повышение отжига праймеров на ДНК-матрице. При температуре 66°C и выше происходит взаимодействие праймеров только с ге-

номом НР, но не с ДНК следующих микроорганизмов: *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. venereae*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, *Franciella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Legionella pneumophila*, *Leptospira interrogans*, а также с ДНК из тимуса телёнка. Чувствительность тест-систем составляет 3-30 фг. ДНК, или 20-100 бактериальных клеток [34, 260].

Преимущества метода направленной амплификации для диагностики микроорганизмов по сравнению с классическими микробиологическими и серологическими методами, а также методами, основанными на ДНК-ДНК- или ДНК-РНК-гибридизации, состоят в быстроте, высокой чувствительности, специфичности, экономичности и лёгкости в обращении, что даёт возможность исследования большого количества клинического материала (биопсии слизистой желудка, желудочный сок, смывы из полости рта, зубные налёты из субгингивальных карманов, копрофильтрат). Этот метод даёт возможность типировать и дифференцировать штаммы бактерий, что позволяет осуществлять их эпидемиологическое изучение, отличать случаи реинфекции от рецидива, определять устойчивость к антибиотикам [191, 260, 274]. Диагностическая чувствительность ПЦР для выявления НР в биоптатах СОЖ составляет 88-95,4% специфичность – 100%; в копрофильтратах – соответственно 61,4 – 93,7% и 100% [34, 191].

Недостатки метода направленной амплификации. В ходе подготовки материалов биопсии слизистой желудка и слюны для ПЦР происходят потери ДНК-матриц. Если после первой стадии обработки биопсийного материала и слюны лизирующим буфером и протеиназой К наблюдают положительный сигнал ПЦР, то уже после депротеинизации ДНК в некоторых случаях обнаружить микроб в ПЦР не удавалось. Так L. Engstrand и соавт. [511] указывали, что при добавлении протеиназы К в лизирующий буфер детекция микроба уменьшалась в 10 – 100 раз, т.е. протеиназа К давала ингибирующий эффект. Данные факты требуют дальнейших исследований по повышению чувствительности метода ПЦР путём уменьшения количества стадий подготовки клинических образцов вместе с анализом на отсутствие подавляющего действия некоторых реагентов в реакции [34, 260].

В рекомендациях по диагностике НР Российской группы по изучению НР указано, что при соблюдении всех правил выполнения методик и надлежащей стерилизации эндоскопической аппаратуры первичный диагноз инфекции НР является достаточным для начала антихеликобактерной терапии при обнаружении возбудителя одним методом [330,

359]. При использовании существующих тестов (дыхательный, бактериологический, морфологический, уреазный) главной проблемой является определение НР у больных после антихеликобактерной терапии. Если количество микробных тел невелико, то при дыхательном тесте регистрируется наибольший процент ошибок; значительно затруднена также морфологическая и бактериологическая диагностика. В 1995г. С. О'Moran по поручению Европейской группы по изучению НР дал следующее определение эрадикации: «Под эрадикацией следует понимать отсутствие НР в организме больного спустя 4 нед. после окончания терапии, установленное как минимум двумя различными методами»[34, 359, 557].

Таким образом, ни один из способов диагностики НР не является универсальным, т.е. ни один из них не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Наилучшие результаты получены при комбинации нескольких тестов (не менее двух).

ГЛАВА 6

КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ КАК СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.

6.1 Методика проведения комплексного обследования больных язвенной болезнью.

Выбор препаратов и рациональных схем, по которым необходимо лечить больных, напрямую зависит от стадии и фазы развития основного заболевания – ХГ типа В, одним из проявлений которого является эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны различной локализации. К сожалению, навязанная всему миру концепция шаблонного лечения, которая прослеживается во всех 3-х Маастрихтских конценсусах, лишает врачей самостоятельного мышления и сводит его деятельность к автоматическому назначению схем без учёта индивидуальности больного, что напоминает детскую игру – «угадайку». Чего стоят рекомендации по применению схем: сначала применяйте схему 1-ой линии, затем, если эффекта не будет – схему 2-ой линии, а уж потом, если схемы не дадут эффекта, применять индивидуальный подход. По логике вещей лечение надо сразу начинать с учётом индивидуальности больного, что сделает противоязвенную терапию рациональной и качественной, а также уменьшит число побочных эффектов

от препаратов. С нашей точки зрения, рекомендации Маастрихтских консенсусов служат для повышения сбыта препаратов, выпускаемых фирмами - спонсорами, и, в первую очередь, ИПП, которые являются базовыми во всех схемах. Однако применение ИПП без учёта индивидуальности стадии патологического процесса у больного может обернуться из игры – «угадайки» в другую игру, известную под названием «русская рулетка», т.е. привести к ситуации, когда назначение именно ИПП станет решающим фактором в развитии онкопроцесса в желудке и стать причиной смерти больного [24]. Самое удивительное, что 3-й Маастрихтский консенсус сам указывает на возможность развития атрофии (предракового состояния) и злокачественного перерождения слизистой желудка при ингибции желудочной секреции, тем самым доказав свою полную несостоятельность [642]. В такой ситуации только индивидуальный подход к больному сможет решить эту сложную проблему, и этот подход базируется на предварительном комплексном обследовании пациентов, который мы разработали и внедрили в практику ещё 5 лет тому назад (за это время комплексно обследовано более 4 000 больных).

Комплексное обследование включает проведение внутрижелудочной пошаговой рН-метрии, эзофагогастродуоденоскопии и забор биопсийного материала для проведения гистологических исследований и двойного тестирования на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков – отпечатков) по разработанной нами методике [301]. Обследование проводится в следующем порядке: сначала осуществляется проведение рН-метрии, а затем – эндоскопическое обследование с забором биопсийного материала для проведения гистологического исследования состояния слизистой и тестирования на НР-инфекцию. Исследования проводятся утром, натощак, через 12-14 ч после последнего приёма пищи.

1. Для изучения уровня кислотности желудочного сока в разные фазы и стадии развития хронического гастрита типа В используется устройство - индикатор кислотности желудка (ИКЖ) - 2. ИКЖ позволяет с помощью оригинальных рН-микрозондов ПЭ-рН-2 (диаметром 2,0мм), портативного быстродействующего микроэлектронного прибора определять внутриполостной рН пищеварительного тракта, в частности внутрижелудочный рН - кислотность желудка (рис. 43).

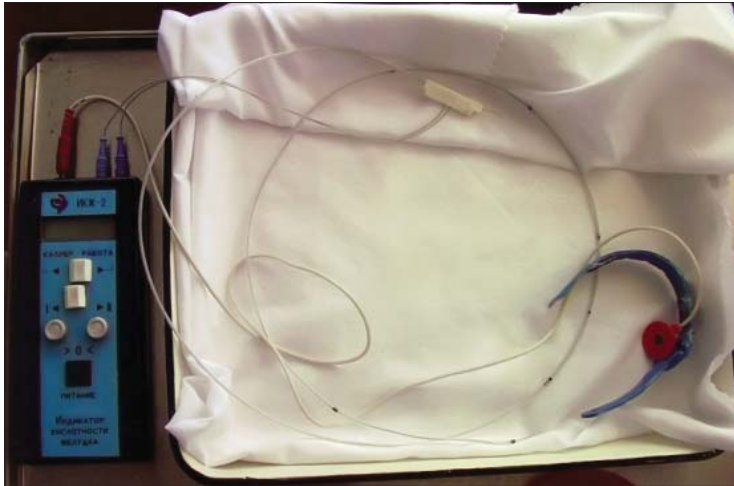


Рис. 43 Аппарат для определения внутрижелудочного pH – кислотности желудка.

Внутрижелудочная pH-метрия (базальная топографическая pH-метрия по протяжённости желудка) проводится по методике Чернобрового В.Н. (1989г.), являющейся следствием оригинального подхода к исследованию кислотообразующей функции желудка (Авторское свидетельство №1388800 СССР, Авторское свидетельство № 1399677 СССР) [407].

Внутрижелудочная pH-метрия с помощью ИКЖ проводится в утренние часы (8.00 - 9.00), натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. Для правильной оценки базальной (фоновой) кислотности желудка исключалось предшествующее введение фармакопрепаратов, а за 3 - 4 часа до исследования - курение и питьё жидкости. На кожу тыльной поверхности нижней трети предплечья обследуемого накладывалась салфетка, смоченная насыщенным раствором хлорида калия и на неё наружный вспомогательный хлорсеребряный электрод, который фиксируется к руке эластичным бинтом. Обследуемый удерживает между зубами фиксатор-слюноотвод, через канал которого вводится смоченный в теплой воде pH-микрозонд (положение обследуемого сидя) на глубину 40 см от переднего края резцов, что обеспечивает нахождение первой (дистальной) pH-оливки зоны у желудочно-пищеводного перехода и регистрировало, как правило, нейтральную или слабощелочную среду (pH 7,0 – 7,5), реже слабокислую среду (pH

5,0 – 6,9). После регистрации рН на глубине 40 см зонд вводится вглубь еще на 20 см, определяя рН через каждый 1 см (15 – 20 сек), что обеспечивает при среднем росте обследуемого прохождение первой рН-оливы всей протяженности желудка от его входа до выхода. Зондирование заканчивается медленным вытягиванием зонда с регистрацией рН через каждый 1 см до исходной глубины введения зонда – 40 см.

При регистрации и оценке результатов экспресс-методики рН-метрии величины рН по протяженности желудка распределяются в соответствии с шестью - 0 - 5 (в порядке возрастания кислотообразующей функции) - функциональными интервалами рН (ФИ рН) базальной рН-граммы желудка: рН 7,0-7,5 (анацидность - ФИ рН 0); рН 3,6-6,9 (гипоацидность выраженная - ФИ рН1); рН 2,3-3,5 (гипоацидность умеренная - ФИ рН 2); рН 1,6-2,2 (нормаацидность - ФИ рН 3); рН 1,3-1,5 (гиперацидность умеренная - ФИ рН 4); рН 0,9-1,2 (гиперацидность выраженная - ФИ, рН 5).

Формулировка заключения строится с учётом данных таблицы, при этом выделяются: 1)ФИ рН, соответствующий у данного обследуемого максимальному для него уровню кислотности; 2) ФИ рН, на который приходится наибольшее количество точек замера рН по протяженности желудка - доминирующий ФИ рН;

3)ФИ рН по количеству точек разделяют:

до 5 точек - минимальная;

от 6 до 10 точек - селективная;

от 11 до 15 точек - абсолютная;

от 16 до 19 точек - субтотальная;

20 точек - тотальная.

2.После проведения пошаговой внутрижелудочной рН-метрии для определения состояния органов верхнего отдела ЖКТ проводится эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) по общепринятой методике [342].

3.Во время проведения ЭГДС проводится забор биопсийного материала для проведения гистологического исследования слизистой и двойного тестирования на НР-инфекцию из 5-ти топографических зон верхнего отдела ЖКТ: из луковицы 12-ти перстной кишки, из средней трети антрального отдела (65-70 см от резцов) и тела желудка (50-55 см от резцов) по большой и малой кривизне, причём расстояние между биоптатами с каждой топографической зоны не должна превышать 0,5 см. Места забора фиксируется в журнале комплексного обследования по расстоянию от резцов относительно цифровой разметки обшивки

эндоскопа. Забор биопсийного материала производится из края язв и эрозий при локализации их в луковице 12-ти перстной кишки, а при отсутствии таковых – из участка воспаления той же луковицы. В каждой топографической зоне первый биоптат берётся в месте выраженного воспаления, остальные – под зрительным контролем относительно места забора первого биоптата (всего – 3-4 биоптата с каждой топографической зоны). 1-2 биоптата с каждой зоны использовались для гистологического исследования слизистой, 1 биоптат – для проведения уреазного теста, 1 биоптат – для изготовления и микрофотографирования окрашенного по Гимза мазка-отпечатка [301]. При наличии язв в желудке, независимо от локализации, забор биопсийного материала возрастает от 5 до 10 биоптатов из краёв язвенных дефектов. Гистологическое исследование биоптатов проводится по общепринятой методике с учётом последней классификации [34, 111].

4. Тест на уреазную активность проводится по нашей модификации, которая повышает качество теста относительно общепринятой методики. Раствор для проведения теста готовится ежедневно: к 10,0 мл дистиллированной воды, которая находится в пробирке для центрифугирования, добавляется 8-10 частичек индикатора (фенолового красного) и 0,01 г тетрациклина гидрохлорида для подавления другой бактериальной флоры кроме НР, после чего раствор тщательно перемешивают и ставят в термостат при температуре + 37°C. Перед проведением тестирования в 5 пробирок для центрифугирования помещают по 15 мг лабораторной мочевины и добавляют по 0,5 мл базового раствора. В пробирки с готовым раствором помещаются биоптаты слизистой с каждой топографической зоны и инкубируются в термостате при температуре +37°C в течение 24 часов. Тест считается положительным при изменении цвета раствора со светло-жёлтого на светло-малиновый. Относительно времени появления положительной реакции подсчитывается концентрация активных форм НР-инфекции на слизистой: от 1 до 10 мин – (++++); от 11 до 45 мин – (+++); от 46 мин до 1 ч 30 мин – (++) ; от 1ч 31 мин до 24 ч – (+); отсутствие реакции в течение 24 ч – (-).

Микрофотографирование окрашенных мазков-отпечатков проводится по нашей модификации, что повышает качество мазков относительно общепринятой методики, особенно при определении наличия митоза НР. Приготовление мазков-отпечатков осуществляется следующим способом: биоптат слизистой размазывается по предметному стеклу, предварительно обработанному 96% этиловым спиртом, и просушивается в термостате при температуре + 37°C в течение 1 ч. Затем мазок-отпечаток окрашивается водно-спиртовым раствором (1:1) метиленового синего в

течение 0,5 – 1 минуты, тщательно промывается дистиллированной водой и просушивается в термостате в течение 1 ч, после чего проводится микроскопирование мазков-отпечатков с использованием иммерсионной системы. Подсчёт концентрации как активных, так и кокковидных форм НР в поле зрения осуществляется по общепринятым критериям: от 1 до 20 – (+); от 21 до 50 – (++); от 51 до 100 – (+++); от 101 и больше – (++++).

6.2 Оценка данных, полученных при проведении комплексного обследования больных язвенной болезнью.

Проведение пошаговой внутрижелудочной рН-метрии позволяет оценить состояние секреторной функции слизистой желудка и составить первичную картину о возможной стадии развития патологического процесса [20].

Проведение ЭГДС позволяет оценить состояние верхних отделов ЖКТ, выявить наличие эрозивно-язвенных поражений и опухолевидных образований, а также диагностировать осложнения язвенного процесса – кровотечение, перфорацию, пенетрацию и стеноз [342]. Кроме того, во время проведения ЭГДС в полости желудка определяется наличие факторов, которые влияют на показания внутрижелудочной рН-метрии, - наличие дуоденогастрального рефлюкса и бронхиальной слизи (желчь и бронхиальная слизь защелачивают среду в полости желудка) [4, 5, 48]. Гистологические исследования по 5-ти топографическим зонам повышают процент выявления таких изменений слизистой, как атрофия, метаплазия и дисплазия, а также рака желудка в ранней форме [301].

При проведении двойного тестирования на НР-инфекцию оба теста проводятся параллельно не только с целью определения наличия, концентрации, форм НР и топографии её расселения по слизистой, но и с целью определения местонахождения НР-инфекции – внеклеточное или внутриклеточное. Наша методика определения внутриклеточного местонахождения НР базируется на знаниях свойств НР, а именно – его возможности проникать в париетальную клетку и блокировать синтез НСІ [34]. Когда бактерия находится в клетке, то она не реагирует с реактивом во время проведения уреазного теста, так как между бактерией и реактивом находится стенка париетальной клетки, что приводит к изменению времени проявления реакции: если НР-инфекция полностью находится внеклеточно, то время положительной реакции уреазного теста совпадает с истинной концентрацией НР, что подтверждается данными микроскопирования мазков-отпечатков; если частично НР находится в

клетке, а частично – вне клетки, то время наступления положительной реакции уреазного теста не будет совпадать с истинной концентрацией НР – оно будет больше; в ситуации, когда вся НР-инфекция находится в париетальных клетках, уреазный тест через 24 часа будет отрицательным. Одним из проявлений внутриклеточного местоположения НР является гипоахлоргидрия, которая отмечается во время проведения пошаговой рН-метрии.

Уреазный тест через 24 часа будет негативным и при наличии неактивных форм НР, которые выявляются при микроскопировании мазков-отпечатков, однако при этом гипоахлоргидрия не фиксируется. Гипоахлоргидрия при отсутствии внутриклеточного нахождения НР фиксируется и в случае полной атрофии париетальных клеток, что подтверждается гистологическими исследованиями.

Таким образом, при проведении комплексного обследования достигается самое главное – получение индивидуальной картины развития патологического процесса, что в дальнейшем и предопределяет индивидуальный выбор препаратов и схем лечения.

ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.

7.1 Хирургические аспекты лечение язвенной болезни и его недостатки.

История хирургического лечения ЯБ насчитывает более столетия. Инициатором его справедливо считают Л. Rydyger (1882), сделавший первую резекцию желудка по поводу стеноза привратника, вызванного дуоденальной язвой. Он сделал эту операцию через год после первой успешной резекции желудка по поводу рака, произведенной выдающимся хирургом Т. Billroth (1881), внесшим неоценимый вклад в хирургию желудка.

В первом периоде развития хирургии ЯБ (от конца XIX столетия – до 30х годов XX столетия) резекцию желудка производили редко в связи с высокой послеоперационной летальностью. Оперативное вмешательство было направлено на устранение стеноза с помощью пилоропластики (J. Mikulicz, 1888) или гастроэностомии (L. Rydyger, 1884). Обе указанные операции подкупали технической простотой выполнения, низкой летальностью, быстрым улучшением состояния больных. Предполагали, что гастроэностомия выполняет роль «внутренней аптеки», так как щелочное содержимое приводящей петли, поступая в желудок, нейтрализует кислоту желудочного сока. Вскоре выяснилось,

как тогда считали, что щёлочь оказывает пагубное действие на слизистую желудка. В течение короткого времени у больных после операции возникали пептические язвы анастомоза с тяжёлыми осложнениями. Поэтому во втором периоде развития хирургии ЯБ (30 – 60-е годы XX столетия) постепенно на первый план вышла резекция желудка. Резекцию желудка применяли главным образом для ликвидации осложнений ЯБ (стеноз, кровотечение, перфорация). Плановое, патогенетически обоснованное лечение ЯБ не проводилось, потому что физиология желудка находилась в зачаточном состоянии, а представления о патогенезе ЯБ были упрощёнными.

И.П. Павлов и его многочисленные ученики в конце XIX – начале XX века раскрыли механизмы желудочной секреции, выделили нервную и гуморальную её фазы, показали регулируемую роль блуждающих нервов в секреторной и моторной функции желудка. J. Edkins (1906) доказал, что гуморальная фаза секреции обусловлена гастрином, выделяемым антральным отделом желудка. На основании этих исследований была убедительно, как тогда считали, показана связь ЯБ с избыточной продукцией соляной кислоты. Для снижения секреции соляной кислоты H. Finsterer предложил производить обширную резекцию желудка, чтобы вызвать угнетение обеих фаз секреции желудочного сока. В 30-60-е годы субтотальная резекция 2/3 желудка во многих странах стала стандартной операцией, используемой для лечения неосложнённых и осложнённых язв. Казалось, что резекция и впредь будет операцией выбора. Однако в 1950-1960 гг. появилось множество работ, в которых отмечалась высокая частота пострезекционных синдромов, причинявших больным больше страданий, чем сама язвенная болезнь. Это заставило хирургов обратить внимание на органосохраняющие операции. Вспомнили исследования И.П. Павлова, показавшего, что кислотопродукцию можно снизить пересечением блуждающих нервов, без удаления большей части тела желудка. Это послужило теоретическим обоснованием для экспериментального и клинического изучения ваготомии.

В 1924 г. Н.Г. Подкаминский в Харькове произвёл первую в России поддиафрагмальную ваготомию с гастроэнтероанастомозом. R. Dragstedt в 1943г. ввёл в клиническую практику стволовую ваготомию для лечения ЯБ как альтернативу резекции желудка. В 1960-1970 гг. стволовая ваготомия с пилоропластикой или антрэктомией постепенно завоевывала своё место в хирургическом лечении язвенной болезни. Известно, что при стволовой ваготомии пересекаются оба ствола под диафрагмой или выше диафрагмы. В связи с этим нарушается иннервация не только желудка, но и печени, жёлчного пузыря, кишечника.

Со стволовой ваготомией связывали увеличение частоты холелитиаза у оперированных.

С целью устранения этого эффекта ваготомии С. Criffith (1960) предложил производить селективную ваготомию (СВ), при которой стволы блуждающего нерва пересекаются ниже отхождения ветвей к печени и жёлчному пузырю. СВ технически сложнее стволовой. Вместе с тем она не имеет больших преимуществ, так как её, так же как и стволовую ваготомию, необходимо дополнять пилоропластикой или антрумэктомией.

Для того, чтобы избежать разрушения привратника, D. Johnston (1970) в Англии и W.Amdrup (1978) в Дании усовершенствовали методику ваготомии. Они предложили денервировать только кислотопродуцирующую зону – тело желудка, сохраняя при этом иннервацию и полноценную функцию привратника, части антрального отдела желудка, жёлчного пузыря и кишечника. Эта операция получила название селективной проксимальной ваготомии (СПВ). В иностранной литературе её называют «highly selective vagotome», «proximal gastric vagotomy», «parietal cell vagotomy». Таким образом, третий период истории хирургического лечения ЯБ во второй половине XX века ознаменовался разработкой и внедрением в практику ваготомии и других, физиологически обоснованных, органосохраняющих операций [216]. С целью более полной денервации желудка и снижения частоты рецидивов была предложена методика расширенной СПВ, при которой дополнительно пересекаются ветви вагуса, идущие по большой кривизне желудка вместе с желудочно-сальниковой артерией [34, 214].

Показания к оперативному лечению, которых придерживаются хирурги стран СНГ, в общих чертах остались прежними:

1) *относительные*: а) недостаточная эффективность лечения антисекреторными препаратами, несмотря на эрадикацию НР (ежегодные обострения, опасность развития тяжёлых осложнений); б) хеликобактер-отрицательные язвы; в) невозможность ликвидировать хеликобактерную инфекцию;

2) *абсолютные* - осложнения язвенной болезни: перфорация, стеноз, кровотечение, пенетрация [34, 214].

В большинстве развитых стран Европы и Америки ЯБ лечат преимущественно консервативно. Оперируются не более 5% больных ЯБ ДПК, и только в случаях развития осложнений, таких как перфорация, профузное кровотечение, декомпенсированный пилородуоденальный стеноз [34, 128]. Добракачественные язвы желудка или двенадцати-

перстной кишки, как правило, не малигнизируются. У больных с длительным язвенным анамнезом может развиваться рак, но он обычно возникает не из язвы, а на месте кишечной дисплазии слизистой желудка, связанной с хроническим хеликобактерным гастритом. «Малигнизированная» язва желудка обычно представляет собой язвенную форму рака или лимфомы [34, 214].

Однако оказалось, что при органосохраняющих операциях, получивших наибольшее распространение в последнее время, в отдалённые сроки часто возникают рецидивы язв, постваготомические расстройства (от 4 до 28,8%) и болезни оперированного желудка [378]. До сих пор нет единого мнения о том, что считать рецидивом ЯБ после хирургического лечения: только дефект слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки или язву с типичной клинической картиной. Сложность определения рецидива состоит в том, что подчас он протекает бессимптомно, и язву случайно выявляют при эндоскопическом исследовании у клинически здоровых после перенесенной ваготомии. В то же время не у всех больных с соответствующими симптомами обнаруживают прямые рентгенологические и эндоскопические признаки язвы. Это, видимо, обусловлено наличием у данной категории больных постваготомических и постгастрорезекционных расстройств, нередко имитирующих симптомы рецидива ЯБ. Следовательно, диагностика послеоперационных рецидивов ЯБ должна основываться на клинических критериях с обязательной эндоскопической верификацией язвенного дефекта, а также на данных эндоскопического скрининг - обследования перенесших оперативные вмешательства по поводу ЯБ [34, 122].

Чем определяется рецидивирование ЯБ после операции? Большинство авторов признают, что причиной рецидива является неадекватность лечения, и указывают на важность правильного выбора метода оперативного вмешательства, на который порой влияет очень большое число факторов. Так, установлено, что при резекции желудка болевой синдром сохраняется у 65,5% больных с рецидивом заболевания, а диспепсический – у 58,4%; при ваготомии эти результаты были несколько ниже, однако частота рецидивов в этом случае оказалась выше (от 8 до 30%), чем при резекции желудка (4,8%)[122, 216, 371]. Однако для резекции желудка, кроме более высокой по отношению к СПВ послеоперационной летальности (1- 5%), характерна значительно более высокая (до 35 – 47% и более) частота отрицательных отдалённых последствий в виде разнообразных постгастрорезекционных синдромов (демпинг-синдром, синдром приводящей петли, рефлюкс-гастрит, анемия, диарея, нарушение питания) [61, 216, 280, 331, 345].

Пострезекционный рефлюкс-гастрит – наиболее частый из них и встречается у 35 – 40% оперированных. Если проблема радикальности хирургического лечения ЯБ на сегодняшний день практически решена, то проблема пострезекционного дуодено(еюно)гастрального рефлюкса по-прежнему остаётся актуальной, так как его наличие обуславливает развитие атрофического гастрита с последующей метаплазией и дисплазией слизистой оболочки культи желудка, что может служить морфологическим субстратом для возникновения рака культи желудка, тем самым ухудшая результаты хирургического лечения и снижая качество жизни больных после операции [237, 478, 497].

Одним из наиболее тяжёлых осложнений после резекции желудка является острый послеоперационный панкреатит, возникающий у 6-25% больных. Обычно это происходит из-за травмы и ишемии поджелудочной железы [166, 238, 611]. Летальность в результате этого грозного осложнения составляет 15,5 – 80 %. Среди причин его возникновения большинство исследователей указывают на существенную роль травмы поджелудочной железы в процессе выделения язвы двенадцатиперстной кишки, а также исходного реактивного панкреатита [238, 443].

В связи с этим выбор операций связан со значительными трудностями. Одни авторы указывают, что органосохраняющие операции типа экономной резекции желудка с прямым гастродуоденоанастомозом лучше, чем операция Бильрот II в модификации Гофмейстера – Финстенера, так как при них ниже частота рецидивов (1,7%) и меньше пострезекционных расстройств; другие считают, что СПВ при ЯБЖ гораздо лучше различного рода резекций желудка, так как под её влиянием нормализуется состояние иммунитета у больных ЯБ, а это, по их мнению, улучшает течение заболевания [34, 122]. Однако частота рецидивов при изолированной СПВ достигает 6 – 12%, а по данным некоторых авторов – более 20%. Столь же часты рецидивы и при СПВ, выполненной по поводу ЯБ ДПК, что большинство авторов объясняют некачественным проведением ваготомии, возможно, в связи с недостаточной квалификацией хирургов. Более простая в смысле оперативной техники трупкулярная ваготомия (ТрВ) даёт, судя по числу рецидивов, не лучшие результаты [34, 122]. Отдалённые результаты хирургического лечения осложнённых форм ЯБ ДПК тоже недостаточно удовлетворительные. Так, одни исследователи указывают, что изолированная ваготомия в прогностическом отношении лучше СПВ в сочетании с дренирующими операциями (ДО), такими, как гастродуоденоанастомоз по Джабулею и пилоропластика по Финнею; другие склонны считать, что изолированная СПВ хуже любых ваготомий, сочетающихся с ДО [34, 122]. Указыва-

ют также, что в случаях сочетания СПВ и ДО, ТрВ и ДО при длительном наблюдении отмечалось больше рецидивов, чем при всех других видах оперативного вмешательства – соответственно 12 и 13%. При язвенном дуоденальном стенозе не дают практически рецидивов только ваготомия в сочетании с экономной резекцией желудка или СПВ с дуоденопластикой, а все другие операции, в том числе СПВ (в 7,1% случаев), СПВ + ДО (в 1,5%), ТрВ + ДО (в 10,3%) и СПВ с дуоденодилатацией (в 20%) характеризуются существенной частотой рецидивов [34, 122]. Анализ результатов СПВ более чем за 10 лет наблюдений показывает, что в эти сроки рецидив наступает у 20,4% оперированных по поводу ЯБ ДПК, среди больных с препилорическими язвами и язвами пилорического канала – у 32%, с язвами желудка – у 19,8%, а с сочетанными язвами – у 31,7% [34, 122].

Широко бытующее мнение о том, что причиной рецидива большинства язв после оперативного вмешательства (например, после СПВ) является высокая кислотность ещё до операции, представляется неверным, поскольку установлено, что между рецидивом язвы и максимальным стимулированным уровнем секреции до операции нет статистически достоверной связи; поэтому используемые в настоящее время секреторные тесты неприемлемы для выбора определённого вида операции. Однако многие авторы подчёркивают значимость инсулинового теста в определении полноты ваготомии как важного в отношении прогноза рецидива язвы исследования [34, 122].

Ряд исследователей объясняют возникновение рецидивов ЯБ наличием у больных ЯБ ДПК в слизистой оболочке антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки НР, патогенетическая роль которого при ЯБ продолжает широко дискутироваться в мировой литературе. До операции частота выявления НР в слизистой оболочке достигает почти 100%, после СПВ она составляет 71-95%, после операции Бильрот I – 22%, после Бильрот II – 47%, после трункулярной ваготомии с гастроэнтеростомией – 50%. Эти цифры коррелируют с показателями частоты рецидивов язв после операций [122, 214]. Кроме того, установлена обратная зависимость между степенью рефлюкса желчи и наличием НР в слизистой оболочке. Гастрит, возникающий под действием на слизистую оболочку оперированного желудка желчи и кишечного сока, имеет совершенно иную морфологическую характеристику, чем ХГ типа В, свойственный НР-инфекции, и, как полагают, не является причиной развития рецидива; это подтверждается также и тем, что при наличии рефлюкса желчи частота обнаружения НР в слизистой оболочке составляет всего 5,9%. Поскольку основным местом персистенции

НР в желудочно-кишечном тракте является антральный отдел желудка, не удивительно, что оперативные вмешательства, включающие в той или иной форме антрумэктомию, при длительном наблюдении гораздо реже обуславливают рецидивы, чем те, при которых этот отдел желудка сохраняется [34, 122].

На развитие рецидива ЯБ могут влиять и другие факторы, имеющие важное значение в развитии собственно ЯБ, например пол больного. Отмечено, что течение ЯБ у женщин имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при выборе оперативного вмешательства; кроме того, частота рецидивов язв после СПВ составила 15,7% у женщин и всего 9,6 % у мужчин; при длительном наблюдении этот показатель составил соответственно 28 и 15%, что даже выше средних показателей для СПВ. К сожалению, этот аспект проблемы изучен недостаточно [34, 122].

Таким образом, рецидив ЯБ после оперативного вмешательства можно считать полиэтиологическим. Общепринятой классификации рецидивов ЯБ после оперативного лечения не существует. Для удобства в выборе дальнейшей хирургической тактики выделяют: незажившие язвы, рецидивные язвы, пептические язвы анастомозов, а также рецидивы язвы после СПВ + дренирующие операции и рецидив язвы анастомоза. Однако причины возникновения рецидивов язвенной болезни не столь однозначны, чтобы по ним можно было составить соответствующую классификацию. Очевидно, более целесообразно разделить рецидивы язв не по локализации, а по времени наступления рецидива. Оправдано выделение **ранних и поздних рецидивов** с учётом их различного генеза и дифференцированной тактики лечения. К ранним можно отнести большинство рецидивов, наступающих в сроки **до 12 мес.** после оперативного вмешательства. В их генезе имеет значение и неудачно выполненная операция, включая все возможные варианты (неправильный выбор операции, погрешности в операционной технике, ошибки и осложнения в раннем послеоперационном периоде, сопутствующие заболевания и т.д.). В эту группу рецидивов можно отнести и пептические язвы анастомоза, которые осложняются у 94,3% больных пенетрацией [34, 122].

Клиническая картина при послеоперационном рецидиве ЯБ достаточно сложна, так как после, например, СПВ болевой синдром сохраняется у 62,4% с рецидивом, а диспептический – у 43,9%, что существенно затрудняет диагностику рецидива на основании только клинических данных. Кроме того, наличие постваготомических и пост-

гастрорезекционных синдромов также определяет особенности клинической картины рецидива ЯБ, что особенно характерно для ранних рецидивов.

К **поздним рецидивам** относят возникающие **через 1 год и более** после оперативного вмешательства. В этих случаях они могут быть вызваны самыми разными причинами (о некоторых из них упоминалось выше); для назначения адекватного лечения нужен тщательный анализ [34, 122].

Оперативные вмешательства оказывают влияние на иммунный статус больных. У пациентов даже с неосложнённой ЯБ выявляют изменение соотношения иммунокомпетентных клеток и содержания иммуноглобулинов. У больных формируется вторичное иммунодефицитное состояние, преимущественно за счёт супрессорного компонента, с одновременным повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активацией аутоиммунных реакций к тканевым антигенам [303]. При этом отмечается уменьшение количества секретируемого плазматическими клетками слизистой оболочки желудка IgA (SigA), который обычно тормозит бактериальную инвазию, нейтрализует токсины и препятствует внедрению антигенов внутрь поверхности слизистой [148]. Хирургическое вмешательство, как правило, усугубляет иммунодефицитное состояние организма. К этому следует добавить подавляющее действие на иммунную систему наркоза, анестезирующих препаратов. После операции отмечено уменьшение количества Т-лимфоцитов, угнетение их функции, выраженности кожной реакции, синтеза антител, уменьшение количества нейтрофильных гранулоцитов. Нарушается функциональная активность макрофагов, гранулоцитов, достаточно быстро после оперативного вмешательства уменьшается экспрессия HLA-DR и HLA-DQ антигенов на моноцитах крови. Увеличивается содержание иммуноглобулинов всех классов, особенно IgG, количество Т-супрессоров, уменьшается количество Т-хелперов [148, 241, 392].

У больных с ЯБ исследования слизистой оболочки окологязвенной зоны выявляют значительные ультраструктурные изменения, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде и приводящие к органическим изменениям в месте оперативного вмешательства. В 66% у оперированных больных наблюдаются нарушения функции неисчерченной мышечной ткани (гладкой мускулатуры) желудка, приводящие к нарушениям микроциркуляции в стенке желудка, усугубляющим ишемию слизистой оболочки и усиливающим имеющиеся там изменения. Ряд

исследователей в развитии гладкомышечной и сосудистой недостаточности большую роль отводят нарушению обмена биогенного амина – серотонина [34, 387].

В последние годы активно обсуждается проблема экстражелудочных эффектов ваготомии. Некоторые исследователи связывают возникновение специфических постваготомных расстройств, ухудшающих результат хирургического лечения кровоточащей гастродуоденальной язвы, с неблагоприятным влиянием парасимпатической денервации органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. После осуществления стволовой ваготомии происходит перераспределение крови в желудке, что способствует снижению кровенаполнения смежных органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, отмечено уменьшение поступления артериальной крови по артериоартериолярному участку сосудистого бассейна ткани поджелудочной железы [34, 152].

Кроме того, ваготомия активно влияет на периодическую моторную деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЯБ после оперативного вмешательства имеет решающее значение в восстановлении функциональной полноценности этих органов, а значит, здоровья больного. Особое значение имеет периодическая моторная деятельность (ПМД) желудка и двенадцатиперстной кишки, которая является наиболее достоверным показателем моторной функции этих органов. Было выяснено, что после СПВ по поводу ЯБ ДПК у всех больных возникают те или иные нарушения ПМД желудка и ДПК, которые не восстанавливаются полностью даже спустя 6 – 12 мес. после операции [34, 324].

Кроме того, в отдалённые сроки после ваготомии наблюдается нарушение запирающего механизма кардии, обусловленное пересечением связочного аппарата желудочно-пищеводного перехода, нарушением кровоснабжения и иннервации. После СПВ, выполненного без коррекции кардии, частота гастроэзофагеального рефлюкса и рефлюкс-эзофагита превышает 60% [34, 147].

Кроме рецидива язвы и развития постваготомических расстройств в последнее время имеются указания и на другие нарушения, также являющиеся следствием оперативных вмешательств. К ним прежде всего нужно отнести хронический гастрит, который, например, после СПВ в сочетании с дренирующими операциями начинает прогрессировать в тех отделах слизистой оболочки желудка, которые до операции были интактными или в них выявлялись менее глубокие изменения. Напри-

мер, хронический гастрит типа В (НР-гастрит), тесно связанный с ЯБ и локализующийся в антральном отделе, после оперативных вмешательств распространяется и на фундальный отдел желудка, в котором могут нарушаться выработка гастроинтестинальных гормонов и трофика. Естественно, что язвы, возникающие на таком фоне, крайне тяжело поддаются лечению, а нередко и малигнизируются [34, 122].

Изучению НР-инфекции после различных типов операций посвящены немногочисленные работы, число наблюдений в них, как правило, невелико, а полученные данные часто разноречивы. После резекции желудка НР встречается реже, чем до операции [444]. После резекции желудка значительно реже выявляется IgG к НР [544]. По мнению одних авторов, резекция желудка приводит к элиминации НР у 54,6% пациентов, по данным других, после резекции желудка по Бильрот-I инфицирование отмечено у всех больных, после резекции по Бильрот-II – у 7 из 12 больных [389]. Некоторые авторы не выявили разницы в частоте обнаружения НР после резекции желудка по Бильрот-I и Бильрот-II [456]. После резекции желудка в сочетании с ваготомией НР обнаруживается с такой же частотой, как после обычной резекции желудка, - в 50 и 45,8% соответственно [468].

По данным С.В. Лохвицкого и соавт. [389], частота инфицирования СОЖ НР снизилась с 89 до 39,7% в сроки от 1 до 6 мес. после резекции желудка. Постгастрорезекционный гастрит и анастомозит были более выражены при наличии НР. Авторы полагают, что антирефлюксные анастомозы, в том числе анастомоз по Ру, дают меньшую обсеменённость культуры желудка НР. В других исследованиях НР после резекции желудка по Бильрот-I не выявлен, после резекции желудка с наложением анастомоза по Ру он обнаружен у 23,5% пациентов. При этом отмечена обратная связь между интенсивностью энтеро-гастрального рефлюкса и обсеменённостью культуры желудка НР. Возможно, это связано с бактерицидным действием желчи и панкреатического сока на НР. В сроки 3 – 5 лет после резекции желудка повышается обсеменённость НР культуры желудка и нарастают атрофические изменения СОЖ [34, 389].

Немногочисленные работы, посвящённые НР-инфекции после ваготомии, относятся в основном к результатам ваготомии при ЯБ ДПК. Отмечено, что после ваготомии контаминация не только сохраняется, но и имеет тенденцию к нарастанию. Считается, что селективная проксимальная ваготомия способствует вегетации НР [34, 389]. В сравнительных исследованиях отмечено, что после резекции желудка НР-инфекция встречается значительно реже [640].

По данным одних авторов, после резекции желудка НР выявлен у 13,3%, после ваготомии – у 55,5% пациентов. По другим данным, НР обнаружен у 40% больных после резекции желудка по Бильрот –I, у 37% после резекции по Бильрот-II, у 89% после ваготомии с пилоропластикой [34, 456]. Некоторые авторы связывают более редкое выявление НР после резекции желудка (50% наблюдений), чем после селективной проксимальной ваготомии без дренирующей операции (80-83%), с бактерицидным влиянием билиопанкреатического рефлюкса на НР [475, 505].

Другие исследователи полагают, что роль НР-инфекции в послеоперационном хроническом гастрите и развитии рецидива язвы сомнительна и рутинная эрадикация НР-инфекции после операции не является необходимой, так как прямой корреляции между рецидивом язвы после операции и выявлением НР не обнаружено [444, 558, 560]. Однако имеются работы, в которых утверждается, что проведение эрадикации может улучшить функциональные результаты операций по поводу ЯБЖ и предотвратить прогрессирование атрофических изменений слизистой желудка. По некоторым данным при выявлении НР у больных до операции следует проводить эрадикацию в дооперационном периоде, поскольку это может улучшить непосредственные результаты операции. Другие авторы полагают, что необходимо проводить профилактическую антихеликобактерную терапию до операции и в ранние сроки после операции. Считается, что НР-инфекция может усугубить течение патологических синдромов после операции. В развитии гастрита после резекции желудка, который может давать различную симптоматику (боль, тошноту, снижение аппетита и другие побочные явления) и снижать качество жизни пациентов, помимо дуоденогастрального рефлюкса, может играть роль и НР-инфекция. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой желудка у больных после его резекции тяжесть гастрита при наличии НР-инфекции значительно более выражена, чем при её отсутствии. Эрадикация НР уменьшает гистологические проявления гастрита и улучшает клиническую симптоматику. Считается, что больные, перенесшие резекцию желудка, подлежат обследованию на НР и характер лечения определяется в зависимости от результатов обследования. Обязательным является микробиологический контроль после лечения. При проведении лечения, направленного на эрадикацию НР, и наблюдении за пациентами в течение 12 мес. удалось уменьшить степень дисплазии эпителия [34, 389].

Существует и ещё один аспект отдалённых результатов операций по поводу ЯБЖ – высокий риск развития первичного рака культи желудка в отдалённые сроки после резекции желудка, частота которого дости-

гает, по разным данным, 3-17%, а через 20-25 лет рак желудка встречается в среднем у каждого 3-4-го больного [34, 389, 446, 658]. Проблема развития рака желудка после ваготомии изучена гораздо меньше, что связано с более поздним внедрением ваготомии в арсенал лечения ЯБ и соответственно меньшими сроками наблюдения за больными, однако эта проблема начинает привлекать внимание исследователей [34, 389]. Имеющиеся в литературе данные о частоте рака желудка после ваготомии касаются почти исключительно больных ЯБ ДПК. Считается, что рак желудка после ваготомии по поводу ЯБДПК развивается чаще, причём частота его развития увеличивается в 2 – 3 раза и через 5 – 6 лет после операции он наблюдается не менее, чем у 5% больных [638]. Ряд других исследователей полагают, что рак желудка после ваготомии встречается реже и, возможно, не превышает частоту рака желудка у пациентов, лечившихся консервативно [609]. Возможно, что в развитии рака желудка имеет значение хронический атрофический гастрит, который у части больных имеется и до операции, а после ваготомии продолжает прогрессировать и обнаруживается у большинства больных, особенно после ваготомии в сочетании с дренирующими желудок операциями [34, 389].

При исследовании отдалённых результатов применения ваготомии и пилоропластики у больных язвой желудка в сроки более 10 лет рак желудка был выявлен в 5% наблюдений [545]. Основная роль в развитии рака культи желудка после резекции желудка, по мнению ряда исследователей, отводится дуоденогастральному рефлюксу, повышенной бактериальной обсеменённости культи желудка и образованию нитрозосоединений [614]. Причина развития рака желудка после ваготомии практически не изучена. Ряд авторов не исключает определённую роль НР-инфекции в развитии рака оперированного желудка. По их мнению, дуоденогастральный рефлюкс и НР-инфекция имеют синергическое влияние на пролиферацию слизистой культи желудка [34, 389, 559, 571].

7.2 Терапевтические аспекты лечение язвенной болезни.

7.2.1 Характеристика схем антихеликобактерной терапии, включающие антибактериальные и антисекреторные препараты, и их недостатки.

Антихеликобактерная терапия (АГБТ) в настоящее время является стандартом лечения ХГ и ЯБ, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [114, 373]. Выбор препаратов для эрадикации представляет собой трудную за-

дачу. На сегодня не найдены комбинации антихеликобактерных препаратов, приводящие к 100% эрадикации НР [25, 26, 29, 41, 54], хотя их описание около 50, а принципы их сочетания продолжают уточняться [102].

В 1996 – 1997 гг. были рекомендованы единые стандартные схемы антихеликобактерной терапии на всех континентах, принятые Европейским Маастрихтским консенсусом, Американской Интернациональной конференцией фонда здоровья, Азиатским консенсусом [78, 659], которые включают два или три антимикробных препарата (препарат висмута, антибиотик: кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин – и / или метронидазол) и один антисекреторный препарат (блокатор протоновой помпы – омепразол).

Современные подходы к диагностике и лечению НР-инфекции, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в итоговом документе конференции, которая проходила в г. Маастрихт 21-22 сентября 2000г. Положения этого документа являются основным руководством по проблеме НР в странах Европейского Союза.

Второе Маастрихтское соглашение устанавливает на первое место среди показаний к антихеликобактерной терапии язвенную болезнь, причём особо отмечено, что эрадикационная терапия при ЯБ является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность её использования при этом заболевании базируется на очевидных научных фактах. Итоговый документ Маастрихтской конференции (2000 г.) впервые предполагает планировать лечение НР-инфекции, предусматривая возможность его неудачи. Поэтому предлагается рассматривать его, как единый блок, включающий не только эрадикационную терапию первой линии, но и в случае сохранения НР – второй линии. Важно отметить, что число возможных схем антихеликобактерной терапии сокращено. Для тройной терапии предлагается всего две пары антибиотиков, для квадротерапии в качестве антибактериальных агентов предусмотрены только тетрациклин и метронидазол [165].

Терапия первой линии: ингибитор протонной помпы (или блокатор H_2 –гистаминовых рецепторов, висмута цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается, как минимум, на 7 дней. Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как может способствовать достижению лучшего результата при назначении лечения второй линии – квадротерапии, которая назначается в случае отсутствия успеха лечения [165, 304].

Терапия второй линии: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат (Де-нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается, как минимум, на 7 дней. Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ингибиторов протонной помпы. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется индивидуально в каждом конкретном случае [34, 165].

Второе Маастрихтское соглашение подчёркивает, что **при неосложнённой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии**. Ряд клинических исследований показал, что после удачного эрадикационного курса заживление язвы действительно не требуется дальнейшего назначения медикаментов [34, 165, 575].

Третье Маастрихтское соглашение (март 2005г., г. Флоренция (Италия)) внесло новые дополнения в схемы лечения. Рекомендована терапия первой линии – ИПП: «Кларитромицин» - «Амоксициллин» или «Метронидазол», если первичная резистентность в отношении «Кларитромицина» составляет в регионе менее 15-20%. Однако было согласовано, что «Метронидазол» имеет небольшое преимущество перед «Амоксициллином», поэтому их комбинация предпочтительней в тех регионах, где резистентность к «Метронидазолу» составляет менее 40%. Было установлено преимущество терапии курсом 14 сут по сравнению с 7-ми дневной в отношении сроков эффективного лечения. Однако, 14-дневная терапия не является рентабельной для большинства стран.

Другое дополнение к Консенсусу Маастрихт 2 – 2000 касалось применения квадротерапии с препаратами висмута в качестве альтернативы терапии первой линии. Относительно терапии второй линии, было отмечено, что препараты на основе висмута остаются наиболее эффективными. Если они недоступны, то рекомендуется назначать ИПП, «Амоксициллин» (или «Тетрациклин») и «Метронидазол». Как ранее было предложено, лечение после двух курсов различной терапии должно быть основано на определении чувствительности к антибиотикам [576].

Стандартная дозировка омепразола и других ингибиторов протонной помпы последних поколений (контролок, париет) при приёме на ночь снижает секрецию на 90%. Механизм действия ИПП связан с бло-

кированием активности фермента H^+/K^+ - АТФазы. После того, как данный препарат конвертируется в свою активную (сульфаниламидную) форму, он связывается с сульфгидрильными группами H^+/K^+ - АТФазы мембраны париетальной клетки (от скорости перехода неактивной формы в активную зависит время начала действия ИПП)[34, 416]. ИПП блокирует активность этого фермента за счёт ингибирования K^+ -зависимого дефосфорилирования. При этом в равной степени угнетается как базальная, так и стимулированная секреция. Поскольку препараты связываются с H^+ / K^+ - АТФазой необратимо, вплоть до их метаболического разрушения, последствие ингибитора сохраняется продолжительное время (до нескольких суток) [244, 416]. Естественно, что приём таких медикаментозных средств, например, омепразола вызывает существенное повышение уровня гастрина в сыворотке крови, а их длительное использование сопровождается гиперплазией G-клеток и их внутриклеточной гипертрофией [34, 275]. Именно поэтому при лечении ЯБ ингибиторы водородного насоса рекомендуют использовать непродолжительное время. Длительное их применение оправдано лишь при синдроме Золлингера-Эллисона, сопровождающемся выраженной гиперхлоргидрией.

Кроме того, на основании экспериментов *in vitro* утверждается [34, 222], что все производные бензимидазола (омепразол, пантопрозол, лансопрозол) обладают бактериостатическим действием вследствие угнетения уреазы HP и одной из АТФаз. Считается, что обладая синергизмом с антибактериальными препаратами, ингибиторы водородного насоса усиливают эрадикационный эффект терапии. Однако если учесть выраженные гидрофобные свойства желудочной слизи как основной биологической ниши HP, можно выразить сомнение в прямом действии ингибиторов протонного насоса на бактерии *in vivo*.

Считается, что побочные эффекты (ПЭ), возникающие при использовании ингибиторов H^+ / K^+ - АТФазы, вызваны антисекреторным действием препаратов, резким снижением концентрации HCl в желудке, что препятствует активации пепсиногена и превращению его в пепсин. Это влечёт за собой нарушение процессов пищеварения и возможное возникновение диареи. Последним можно пренебречь, поскольку эффект диареи или запора предопределяется не столько нарушением пищеварения, сколько индивидуальной идиосинক্রазией к препарату [34, 275].

Гораздо важнее нарушение протеолитического каскада (ПЛК), а точнее, его начального (желудочного) этапа. Все пищевые вещества до

всасывания во внутреннюю среду организма должны быть расщеплены до мономерного состояния. С гидролизом липидных и углеводных компонентов особых проблем не возникает, поскольку их простые молекулы построены (даже несмотря на их величину) из небольшого числа компонентов и распадаются на мономеры всего в один или два этапа. С белком дело обстоит гораздо сложнее. Огромное разнообразие природных и искусственных протеинов образовано миллионами сочетаний из 20 аминокислот, выстраивающихся в разнообразной последовательности. Протеиназы, участвующие в гидролизе белковой молекулы, могут воздействовать только на определённые межаминокислотные связи, и поэтому в процессе эволюции животного мира образовался связанный с проксимодистальной топографией желудочно-кишечного тракта каскад ферментов, последовательно катализирующий расщепление белковых полимеров до аминокислот. По меньшей мере, пять групп протеиназ участвуют в этом процессе: несколько видов пепсинов из тела и антрального отдела желудка, дуоденаза (в составе секрета бруннеровых желез), а также трипсин и химотрипсин, вырабатываемые поджелудочной железой, осуществляют полостной гетерофазный гидролиз цельных молекул и их олигомерных фрагментов. Большое число разнообразных аминок-, карбокси- и специфических дипептидаз кишечника участвует в конечном (мембранном) гидролизе низкомолекулярных и димерных фрагментов белковых молекул [34, 275].

Из физиологии пищеварения хорошо известно, что, несмотря на то, что в желудке происходит осуществляемое пепсином расщепление крупных белковых молекул пищи на олигомеры, всё же в результате этого процесса полостного пищеварения образуется до 20% общего объёма аминокислот (мономеров), всасывающихся после пассажа в тонкую кишку во внутреннюю среду организма. Кроме того, в последующих этапах протеолитического каскада участвуют протеазы, гидролизующие не цельные молекулы белка, а более мелкие их фрагменты. Нарушение любого из этапов протеолиза влечёт за собой уменьшение усвоения белка. Это подтверждается отмеченным существенным нарушением белкового статуса у пациентов после резекции желудка, а выключение из пищеварения только зоны дуоденальных желез снижает усвоение белка на 15-20%. Нет необходимости говорить, насколько важно полноценное обеспечение организма белком, который так же требуется для субстратного обеспечения репаративных процессов и заживления язвенного дефекта [34, 275].

Из нежелательных побочных эффектов при использовании омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в последнее время упоминают нарушения зрения, включая

слепоту (WHO Pharmaceuticals Newsletter Nos, 1 – 2, 1998). Известные случаи поражения глаз связывали с внутривенным применением высоких доз омепразола, распространённом в Германии. Однако в 1998 г. Комитет ВОЗ по лекарствам получил два доклада о повреждении зрения у пилотов после перорального приёма стандартных доз омепразола. Симптомы уменьшились у обоих пациентов после отмены омепразола и приёма витаминов группы В. Хотя причинная связь между симптомами поражения органа зрения и приёмом омепразола определённо не выявлена, отсутствие других видов лечения и исчезновение симптомов после отмены ингибитора водородной помпы эту связь подтверждают. По всей вероятности, в основе осложнений со стороны органов зрения лежит наличие функционально значимых количеств H^+ / K^+ - АТФазы в сетчатке и необратимое связывание с ней ингибитора, хотя подобное предположение требует дополнительной проверки [34, 275].

Блокаторы H_2 - гистаминовых рецепторов не входят в схемы антихеликобактерной терапии, рекомендованные Вторым Маастрихтским соглашением, однако их продолжают активно использовать в лечебной практике. Блокаторы H_2 –гистаминовых рецепторов III поколения (фамотидин) при использовании в стандартной дозировке уменьшают секрецию HCl максимально лишь на 70%. Несмотря на высокую антисекреторную активность, фамотидин существенно не повышает уровень гастрина в сыворотке крови, что вызвано меньшим угнетением кислотопродукции во время пищевой стимуляции и, несомненно, является некоторым преимуществом по сравнению с омепразолом при длительном использовании препарата. Основные побочные эффекты при применении фамотидина связаны с относительной селективностью действия препарата на гистаминовые рецепторы и воздействием на H_2 – гистаминовые рецепторы не только желудка, но и других органов (слюнные железы, поджелудочная железа, мышцы кишечника, мочевого пузыря, бронхов, мелких и крупных сосудов, а также нейроны головного мозга). Вместе с тем следует отметить, что частота побочных эффектов данных препаратов последних поколений минимальна и не превышает 0,4% [34, 275].

Наиболее частые побочные эффекты наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) и являются, как считают специалисты, результатом антисекреторного действия препарата. Как и в случае с омепразолом, уменьшение продукции HCl влияет на внутрижелудочное превращение пепсиногена в пепсин и потенциально может вызывать нарушение процесса пищеварения. Однако фамотидин влияет максимально только на базальную секрецию, то есть в тот период,

когда в активации пепсиногена нет необходимости. Во время пищевого приема, в период пищевой стимуляции, фамотидин снижает секрецию HCl лишь на 50% и её достаточно для активации ферментов первого этапа протеолиза. Поэтому диарея, возникающая после приема данного препарата, ряд исследователей объясняют индивидуальной реакцией организма больного [34, 275].

Разница в механизме действия рассматриваемых групп препаратов отражается на ультраструктуре париетальных клеток (ПК). Однако прежде чем рассматривать механизмы возникновения этих изменений под действием обсуждаемых препаратов, необходимо вспомнить основные характеристики биологии париетальных клеток. Это особенно важно, поскольку при обсуждении механизма действия ингибиторов водородного насоса имеется ряд моментов, необъяснимых с позиции существующих физиологических основ функционирования этих клеток. Считается, что H^+ / K^+ - АТФаза, обеспечивающая транспорт протона, бывает активна только в случае расположения в мембране внутриклеточных секреторных канальцев. Ингибитор водородного насоса, для того чтобы встроиться в H^+ / K^+ - АТФазу на мембране внутриклеточных канальцев и проявить своё блокирующее влияние, должен дважды преодолеть непроницаемую для таких соединений мембрану – базальную и апикальную. Если же она находится в мембране тубуловезикул (ТВ), то она неактивна и ингибитор на неё не действует [34, 593]. Но так ли это?

Более 20 лет назад с помощью морфометрического анализа секреторных мембран париетальных клеток в разные фазы секреторного цикла был расшифрован механизм рециркуляции этих мембран. Секреторные мембраны париетальной клетки включают в себя мембраны ТВ, секреторных канальцев и базолатеральной поверхности. В процессе подготовки к секреции, во время и после неё эти мембраны последовательно перемещаются из одного компартмента в другой, многократно повторяя этот цикл. Такое многократное использование мембран объясняет необыкновенно продолжительную жизнь ПК, которые после зарождения в шеечной зоне главных желез, дифференцировки, созревания и активации секреции HCl лишь через год достигают дна желез – зоны завершения жизненного цикла. При этом в зрелых париетальных клетках органеллы, ответственные за синтез новых мембран (шероховатый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи), очень слабо развиты [34, 275, 276].

Исследователи постоянно наблюдали сложные двухконтурные

складки базальной плазмолеммы, видели отпочковывание везикул от этих складок, но только с помощью гистохимической реакции и автордиографии ^{35}Cl удалось доказать, что ТВ образуются из двухконтурных складок базальной плазмолеммы и транспортируют хлор из собственной пластинки в просвет внутриклеточных секреторных канальцев [34, 275].

Естественно, что в отношении морфологической визуализации водорода подобный методический подход неприменим. Однако существуют косвенные данные, свидетельствующие о том, что ТВ в подъядерной зоне париетальной клетки содержат готовую HCl . Польский учёный М. Ostrouch [604] ещё в 1936г., введя с помощью микропипетки 0,5% раствор нейтрального красного в цитоплазму париетальной клетки, установил, что её pH равен 6,7-6,8, причём он не изменяется после введения животному гистамина. При внутривенном введении кролику 1% раствора нейтрального красного он накапливается в париетальных клетках. При этом в базальной части клетки вакуоли имеют бледно-оранжевый цвет, а по мере продвижения по цитоплазме в надъядерную зону приобретают красное окрашивание, т.е. их содержимое становится кислым. Эксперимент удался потому, что молекула нейтрального красного (как и метиленового синего) состоит из красящего катиона и аниона хлора. Вследствие этого краситель проделывает путь, аналогичный ионам хлора, и имеет сродство ко всем клеткам, активно транспортирующим хлор, в частности к париетальным клеткам желудка. Подобные же процессы наблюдаются в клетках солевого органа рыб. Цитируемая работа свидетельствует, что протон (как элемент соляной кислоты) транспортируется внутрь ТВ в момент их прохода через митохондриальное сито по пути к внутриклеточным секреторным канальцам [34, 275]. Из сказанного можно заключить, что ингибитору водородного насоса нет необходимости преодолевать две мембраны для воздействия на H^+ / K^+ - АТФазу в мембранах секреторных канальцев. Ингибирование помпы, вероятнее всего, происходит на уровне базальной плазмолеммы ещё до формирования ТВ из её двухконтурных складок. Связанный H^+ / K^+ - АТФазой в мембране ингибитор совершает циклические перемещения, и по мере метаболического обновления помпы (H^+ / K^+ - АТФазы) и собственного распада он прекращает своё воздействие на процесс транслокации протона внутрь ТВ и секреция HCl восстанавливается. Локализация H^+ / K^+ - АТФазы во всех мембранных компартментах ПК хорошо выявляется иммуногистохимически как в покое, так и после стимуляции гистамином [34, 275, 592]. Кроме того, эта точка зрения опосредованно подтверждается последней работой Y.Fukushima и соавт. [34, 494],

который также иммуногистохимически показал колокализацию H^+ / K^+ -АТФазы и H_2 – гистаминовых рецепторов на мембране париетальной клетки.

При проведении морфометрического анализа субмикроскопической организации обкладочных клеток после двухнедельной монотерапии фамотидином и омепразолом было выяснено, что омепразол вызывает существенные изменения митохондриального аппарата, и, прежде всего уменьшение площади единичной митохондрии на 42,65%. Площадь цитоплазмы париетальной клетки, занятая ТВ (носителями HCl) возрастает в 2,5 раза, площадь единичной ТВ в 1,85 раза, а плотность ТВ в цитоплазме лишь в 1,25 раза. Таким образом, возрастание площади клетки, занятой ТВ, происходит вследствие увеличения объёма самих ТВ, а не их количества. Всё это свидетельствует о внутриклеточном характере действия препарата, не только ингибирующего H^+ / K^+ -АТФазу в секреторных мембранах, но и с параллельным угнетением энергетического потенциала митохондриального аппарата, а также перераспределяющего ионы и воду во внутриклеточных компартментах. ТВ после отпочковывания от двухконтурных складок базальной плазмолеммы париетальных клеток переносят ионы хлора из собственной пластинки в просвет внутриклеточных канальцев. По мере их перемещения по цитоплазме внутрь ТВ с помощью H^+ / K^+ -АТФазы переносятся ионы водорода и образуется HCl. Омепразол блокирует накопление ионов водорода внутри ТВ и предотвращает образование кислоты, не затрагивая при этом сам процесс секреции и рециркуляции мембран [34, 275].

Фамотидин, блокирующий H_2 – гистаминовые рецепторы на базальной поверхности клетки, останавливает часть передаваемых стимулирующих сигналов. Вследствие этого в предсекреторный период происходит ещё большее накопление секреторных мембран в ТВ (увеличение в 5 раз), хотя плотность ТВ в клетке и их объём почти не меняются. Поэтому секреторный потенциал париетальной клетки при лечении фамотидином возрастает. Часть этого потенциала реализуется при пищевой стимуляции через другие рецепторы внешней мембраны париетальной клетки (гастриновые, ацетилхолиновые). Это доказывается усилением антисекреторного действия фамотидина, если одновременно применить холиноблокаторы. Однако уменьшение в 2 раза фамотидином выделение HCl после стимуляции свидетельствует о ключевой роли H_2 – гистаминовых рецепторов в передаче секреторного стимула париетальной клетки [34, 275].

Однако ингибция функции ПК имеет и негативные последствия как для самой клетки, так и для организма в целом. В условиях значительного увеличения pH существует явная угроза активации другой инфекции, что будет способствовать атрофическим и метапластическим изменениям в СО, особенно при повторном приёме препарата. Кроме того, доказано, что блокаторы протонной помпы способствуют образованию грубой рубцовой ткани, стимулируя рост соединительной ткани. Атрофия слизистой оболочки встречается в 3 раза чаще у пролеченных омега-прозралом, чем у нелечившихся этим препаратом [390]. Как следствие омега-прозрал вызывает атрофию у 18% больных [34, 303].

Перед поступлением в системный кровоток эти препараты подвергаются пресистемному метаболизму в печени, осуществляемому системой цитохрома Р-450 (изоформами СYP2С19 и СYP3А4), вследствие чего их биодоступность может варьировать в широких пределах – от 40 до 80% принятой дозы [245]. Конкурируя с ферментами, данные препараты могут нарушать метаболизм других лекарств, зависящий от этих же изоформ. Данные препараты при их длительном приёме способствуют развитию гипергастринемии, которая наиболее часто встречается на фоне инфицированности НР у лиц с выраженным гастритом и атрофией в фундальном отделе желудка. Вследствие сильного подавления желудочной секреции этими препаратами по принципу обратной связи могут увеличиваться синтез и секреция гастрин G-клетками в антральном отделе желудка [245]. Такой вид дисгормоноза приводит к гиперплазии G и D-клеток, а также энтерохромаффиноподобных клеток (ECL), расположенных вокруг париетальных клеток в нижней трети желудочных желез и богатых гистамином [303].

При применении препаратов, блокирующих H_2 – гистаминовые рецепторы, у пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями печени и почек возможны поражения кроветворной системы – агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения. Менее чем у 2% больных описаны случаи появления запоров или диареи, тошноты и рвоты, отмечалось повышение активности трансаминаз и гамма - глутамилтранспептидазы, а также уровня креатинина в сыворотке крови. Все эти ПЭ исчезают в течение 3 – 4 сут после отмены препаратов. Вследствие проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер в 2 – 3,5% случаев наблюдались головокружение, спутанность сознания, головная боль, сонливость, утомляемость и общая слабость, депрессия и галлюцинации, особенно у пожилых больных или пациентов с нарушением функции печени или почек. Возможны реакции гиперчувствительности, включающие лихорадку, сыпь, артрал-

гию, миалгию, анафилаксию. Значительно реже описывают развитие острого панкреатита, брадикардии и атриовентрикулярные блокады. Сообщается о случаях гинекомастии и импотенции [34, 245].

В последнее время появились работы, свидетельствующие, что применение некоторых противоязвенных препаратов может привести к изменению иммунного статуса больных ЯБ. В первую очередь это относится к блокаторам H_2 - рецепторов гистамина. Они влияют на функцию лейкоцитов и развитие реакции замедленного типа. По данным ряда авторов, применение циметидина уменьшает количество Т-хелперов, но увеличивает содержание IgG в крови. Высказывается даже сомнение в целесообразности назначения блокаторов H_2 - рецепторов гистамина больным ЯБ при низких показателях Т-системы иммунитета. Однако вопрос о влиянии противоязвенных препаратов на клеточный и гуморальный иммунитет больных ЯБ ещё недостаточно выяснен [34, 255].

ПЭ препаратов, ингибирующих протонную помпу париетальных клеток желудка, отмечаются у 1 – 4% случаев. В 1 – 2,5% случаев при приёме омепразола и лансопрозола встречаются жалобы на сухость во рту, тошноту или рвоту, диарею, метеоризм, боли в животе. В 1 – 2% случаев ПЭ представлены жалобами, связанными с влиянием на центральную нервную систему: головной болью и головокружениями, недомоганием, парестезиями, мышечными и суставными болями, депрессией, нарушениями зрения. Меньше чем в 1% наблюдений имеются кожные реакции: сыпь, крапивница и кожный зуд. При биохимическом исследовании сыворотки крови может отмечаться повышение уровня печёночных ферментов и щелочной фосфатазы, косвенно указывающее на нарушение функции печени. Возможны и гематологические нарушения – эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения. Избыточный рост кишечной микрофлоры на фоне приёма ИПП связывают с деконъюгацией жирных кислот, которая, как полагают, лежит в основе наблюдаемой мальабсорбции [245]. Поэтому академик В.И.Комаров назвал блокаторы протонной помпы «стратегическим резервом гастроэнтерологии», который следует использовать только при наличии достаточно количества веских оснований [34, 390].

Особо стоит остановиться на структурных изменениях в гормонотрофных клетках гастродуоденальной зоны как следствия дисгормоноза, вызываемого применением антисекреторных средств, учитывая тот факт, что дисгормоноз тесно связан с процессами онкопатологии.

В серии экспериментов на лабораторных животных показано, что

при длительном введении омепразола в слизистой оболочке желудка происходят существенные структурные изменения: отмечается гиперплазия гастринпродуцирующих клеток (G-клеток) и гипертрофия слоёв слизиобразующих клеток (вследствие гипергастринемии). Эти изменения отражают активизацию компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на перестройку структуры секретирующей ткани в ответ на глубокое торможение секреции и утрату регуляторными центрами компонента отрицательной обратной связи (торможение соляной кислоты). Описанный компенсаторно-приспособительный процесс получил название гастринового механизма (Axelson J. et al., 1988). Позднее были получены дополнительные сведения правильности понимания упомянутого механизма: несколько коллективов учёных продемонстрировали, что длительное (более 2 лет) торможение кислотообразования у крыс путём введения им лосека (омепразола) или блокаторов H_2 -рецепторов (включая ранитидин) вызывает гипергастринемии и гиперплазию энтерохромаффинных клеток, что может впоследствии даже повлечь развитие карциноида из этих клеток (Ruberg B., 1989)[34, 88].

В ряде других исследований на животных было обнаружено, что при гипергастринемии, вызванной непрерывной инфузией гастринна со скоростью 5 мкг/(кг*ч) в течение 1 мес. как без воздействия дополнительных факторов, так и в сочетании с резекцией части тела желудка, через 1 – 3 мес. также происходит гиперплазия нейроэндокринных клеток. В ряде исследований на протяжении 12 мес. крысам вводили лосек в высоких дозах – по 14 мг/ (кг*сут). У всех животных отмечалась выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток. Затем введение препарата прекращали и животных наблюдали на протяжении последующих 12 мес. Происходили нормализация концентраций гастринна в плазме крови и нивелирование гиперплазий нейроэндокринных клеток – к концу срока наблюдения эти показатели не различались у животных опытной и контрольной групп. Карциноиды из энтерохромаффинных клеток также уже не обнаруживались [34, 88].

Воздействие длительного (до 5,5 лет) введения лосека на состояние эндокринных клеток слизистой эпителия желудка изучалось также на больных. 10 пациентам с язвенной болезнью желудка назначали лосек по 40 – 60 мг/сут. На фоне этого лечения в течение 1-го года отмечалось выраженное увеличение числа аргирофильных нейроэндокринных клеток. В последующем изменений выраженности этого признака не отмечалось (Lamberts R. et al., 1988). В некоторых других исследованиях у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рефлюкс-эзофагитом, получавших лосек по 20-40 мг/сут, также

не наблюдалось ни гиперплазии нейроэндокринных или париетальных клеток, ни каких-либо других диспластических или неопластических цитологических изменений (Brunner G. et al., 1990) [34, 88].

Подобные результаты дали повод ряду авторов утверждать, что вопрос об онконастороженности при применении омепразола можно снять [34, 88]. С нашей точки зрения об этом говорить ещё рано. Экспериментальные исследования на животных проводились либо еще до открытия НР-инфекции, либо тогда, когда ещё не были созданы устойчивые модели НР-гастрита на животных (мышинные модели для изучения патогенеза НР были созданы в 1991-1995гг [533, 577], а альтернативные модели для изучения патогенеза рака, связанного с НР, были разработаны на хорьках и монгольских тушканчиках в 1997г) [490, 582], что существенно сказалось на достоверности результатов, так как не было отслежено воздействие антисекреторных препаратов на слизистую желудка в присутствии этиологического фактора, вызывающего хронический гастрит типа В (в обычных условиях у лабораторных животных НР-инфекция на слизистой отсутствует) [34, 111].

При проведении исследований на больных язвенной болезнью кроме мизерного количества обследованных также не были учтены многие нюансы, связанные с особенностями стадийности развития хронического гастрита типа В – основы для развития ЯБ, что отразилось на достоверности результатов. Как известно, язвенный процесс формируется при любой стадии хронического гастрита (кроме стадии, когда наступает полная атрофия слизистой), одним из основных показателей которой является уровень кислотности. Нами проводились исследования по влиянию омепразола на степень снижения секреции при различных стадиях развития данного патологического процесса (таблица 20).

Таблица 20. Изменение уровня кислотности у больных хроническим гастритом типа В в различной стадии развития патологического процесса на фоне лечения омепразолом (n = 50).

Количество обследуемых	Показатели уровня кислотности (в УЕ)	
	До лечения М ± м	На фоне лечения М ± м
10	23,5 ± 0,3	14,4 ± 0,3
10	18,3 ± 0,4	9,4 ± 0,3
10	12,5 ± 0,4	4,7 ± 0,4
10	8,3 ± 0,4	0
10	4,8 ± 0,3	0

* УЕ - условные единицы: 1 УЕ соответствует 1 подуровню шкалы вычисления рН желудочного сока по методике Чернобрового В.Н., принимая анацидность за 0 (25 подуровней - 25 УЕ).

При проведении исследований было выяснено, что при стандартных дозировках данного препарата у больных хроническим гастритом типа В кислотность снижается до следующего уровня, согласно шкале вычисления по методике Чернобрового В.Н. [407]: гиперацидность выраженная снижается до нормацидности, гиперацидность умеренная - до гипоацидности умеренной, нормацидность – до гипоацидности выраженной, и только при исходном уровне, соответствующем гипоацидности умеренной и гипоацидности выраженной уровень кислотности падал до уровня анацидности [34, 107]. Поэтому и ответная реакция со стороны гормонопродуцирующих клеток гастродуоденальной зоны может быть неоднозначной. Кроме того, не надо забывать, что кроме гистаминовой и гастриновой стимуляции секреции соляной кислоты существует ещё и ацетилхолиновая стимуляция [34, 303], которая при истощении гормонопродуцирующих клеток, участвующих в процессе регуляции желудочной секреции, может стать основным источником стимуляции париетальной клетки.

Кроме того, при проведении исследований надо учитывать психоэмоциональный фон больных, связанный как с индивидуальными особенностями пациента, так и окружающим его миром: семейное положение, вид трудовой деятельности и т.д., что неизбежно сказывается на иммунном статусе пациента, а, соответственно, и на условиях для жизнедеятельности НР в полости желудка: снижение иммунитета способствует росту степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекции, и, следовательно, усиливает негативное воздействие данного микроорганизма на слизистую [8, 11, 34]. Не надо забывать, что и кислотно-пептический фактор является врагом НР-инфекции [303], поэтому его снижение на фоне низкого иммунитета может привести к непредсказуемым последствиям, наиболее вероятным из которых является **рак желудка**.

Первоначальный восторг врачей по поводу высокой эффективности этих препаратов при заживлении язвенных дефектов постепенно сменяется разочарованием из-за высокого уровня рецидивов и неизбежных осложнений. При длительном медикаментозном лечении блокаторами H_2 – гистаминовых рецепторов повышается частота рецидивов. При дуоденальной язве рецидив возникает в среднем в 17-35% наблюдений в течение первого года. При этом ежемесячный прирост числа рецидивов при длительном лечении составляет около 2%. По сводным данным европейских специализированных центров, при длительном применении циметидина рецидивы язв спустя 6 мес. составили 16%, спустя 1 год – 26%, через 2 года – 38%, через 3 года – 58%. Отмена

приёма H^2 -блокаторов ведёт к рецидиву язвы у 10% больных в течение 1 мес. и приближается к 100% через 18 мес. Из этих исследований не исключались и ингибиторы протонной помпы. Нельзя не упомянуть и чрезмерно высокую стоимость длительного консервативного лечения, и развитие в ряде случаев побочных эффектов в виде гинекомастии, импотенции, головокружения и временами помутнения сознания [90].

В свою очередь рецидивы ЯБ нередко сопровождаются тяжёлыми осложнениями. При так называемых клинически бессимптомных рецидивах осложнения составляют 40%, и в первую очередь это перфорации и массивные кровотечения из вновь образующихся язв [34, 90]. Данное проявление получило название синдрома «рикошета» (отмены) и рядом исследователей связывается с резким повышением уровня кислотности после прекращения приёма данных групп препаратов [34, 303]. Однако результаты наших исследований не согласуются с этим мнением (таблицы 21, 22, 23).

Таблица 21. Изменение уровня обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией у больных ЯБ ДПК в различные фазы патологического процесса под воздействием различных форм лечения – блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и антихеликобактерных препаратов ($n = 60$).

Период исследования	Топографическая зона желудка	Уровень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией / (+) М ± м	
		Терапия блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов	Терапия антихеликобактерными препаратами
Фаза обострения (до лечения)	Анальный отдел желудка	2,5 ± 0,12	2,4 ± 0,12
Фаза ремиссии (после лечения)		2,8 ± 0,12	0,7 ± 0,12
Фаза нового обострения		2,8 ± 0,13	2,5 ± 0,11
Фаза обострения (до лечения)	Тело желудка	1,8 ± 0,13	1,8 ± 0,13
Фаза ремиссии (после лечения)		2,7 ± 0,13	0,8 ± 0,13
Фаза нового обострения		2,8 ± 0,12	1,9 ± 0,11

Таблица 22. Изменение уровня кислотности у больных ЯБ ДПК в различные фазы патологического процесса под воздействием различных форм лечения – блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и антихеликобактерных препаратов (n = 60) (в УЕ).

Период исследования	Виды проводимой терапии	
	Терапия блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов М ± м	Терапия антихеликобактерными препаратами М ± м
Фаза обострения (до лечения)	14,5 ± 0,63	14,8 ± 0,7
Фаза ремиссии (после лечения)	10,5 ± 0,65	21,4 ± 0,89
Фаза нового обострения	11,4 ± 0,68	14,6 ± 0,68

* УЕ - условные единицы: 1 УЕ соответствует 1 подуровню шкалы вычисления рН желудочного сока по методике Чернобрового В.Н., принимая ацидность за 0 (25 подуровней - 25 УЕ).

Таблица 23. Сроки новых рецидивов заболевания у больных ЯБ ДПК после различных форм лечения – блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и антихеликобактерных препаратов (n = 60).

Сроки новых рецидивов (мес.)	Виды проводимой терапии			
	Терапия блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов		Терапия антихеликобактерными препаратами	
	кол-во больных	%	кол-во больных	%
0 - 3,0	12	40	-	-
3,1 - 6,0	11	36,7	2	6,7
6,1 - 9,0	6	20	7	23,3
9,1 - 12,0	1	3,3	10	33,3
Больше 12,0	-	-	11	36,7

При проведении сравнительной характеристики наличия и степени обсеменения СОЖ НР-инфекцией и уровня рН желудочного сока у больных, которые получали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов по поводу ЯБДПК с этими же параметрами у тех же больных при новых рецидивах после отмены приёма препаратов данной группы, выясняется, что у пациентов достоверно повышается степень обсеменения НР на слизистой желудка, при этом уровень кислотности желудочного сока, как правило, становится ниже. Эти данные свидетельствуют о ведущей роли концентрации НР-инфекции в формировании рецидива язвы, которая увеличилась вследствие улучшения условий для развития данной инфекции из-за снижения кислотности желудочного сока под воздействием блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [43].

Кроме того, по нашим данным, совместное применение антисекреторных препаратов с Де-Нолом резко снижает антихеликобактерную активность последнего (таблица 24).

Таблица 24. Качество эрадикации у больных хроническим гастритом типа В, получавших Де-нол в виде монотерапии и в сочетании с антисекреторными препаратами (n=50).

Варианты эрадикации	Монотерапия		В сочетании с антисекреторными препаратами	
	кол-во пациентов	%	кол-во пациентов	%
1. Полная эрадикация (в обоих отделах желудка - в антральном и теле)	18	72	5	20
2. Эрадикация в одном из отделов желудка	2	8	5	20
3. Снижение уровня НР в обоих отделах желудка без полной эрадикации	3	12	7	28
4. Отсутствие эрадикации	2	8	8	32

С нашей точки зрения, это связано с оптимумом антихеликобактерного действия Де-Нола, который начинается при рН среды 2,5 – 3 и возрастает в более кислой среде. Применение данного препарата в сочетании с антисекреторными средствами без учёта стадии развития хронического гастрита типа В, для каждой из которых характерен свой уровень кислотности, приводит к снижению эффективности Де-Нола из-за повышения рН среды за пределы оптимума его действия [25, 34].

Второй большой группой препаратов, широко используемых в схемах антихеликобактерной терапии, являются антибактериальные средства. В различных странах антибиотики составляют от 6 до 21% объёма рынка лекарственных препаратов и доля их с каждым годом возрастает. На долю антибактериальных препаратов приходится 3 – 25% от общих назначений лекарственных препаратов, а в стационаре необходимость их применения существенно возрастает. По экспертным данным, до 30-40% госпитализированных больных общетерапевтического профиля, в том числе и гастроэнтерологического, нуждаются в проведении антибактериальной терапии, однако, с позиции рациональной химиотерапии только половина больных лечатся адекватно. Как правило, причиной тому является приверженность старым схемам лечения и недостаточная квалификация врачей, назначающих антибиотики, а также отсутствие информации о новых препаратах. Кроме того, в повседневной практике врачи не всегда считают нужным прибегать к услугам микробиологических лабораторий. Причиной тому – часто недостаточная техническая оснащённость, а, с другой стороны, - отсутствие достаточного выбора антибиотиков и необходимость лечить тем, «что есть в отделении». Чаще всего ограниченный выбор препара-

тов позволяет «пассивной» части врачебного персонала оправдывать ограниченность своих знаний и отсутствие желания отслеживать новые данные литературы.

Низкая востребованность результатов микробиологического анализа связана и с недопониманием их ценности и возможной области применения. Обычно врач настроен на «мгновенный» результат бактериологического исследования с целью выбора и коррекции проводимой терапии. Сегодня это, как правило, не представляется возможным. Но в то же время микробиологическая оценка часто оказывается необходимой для определения преобладающих микроорганизмов и уровня их резистентности к антибиотикам. Именно такие данные должны быть положены в основу разработки стандартов антибактериальной терапии и профилактики, где должны быть определены препараты выбора первого (стартовой терапии), второго, третьего ряда [34, 292].

Особую проблему представляет собой рациональное сочетание этиотропных и патогенетических средств лечения при тяжёлом течении болезни, которая сочетается с другой патологией, что особенно характерно для больных ЯБ пожилого и старческого возраста, у которых сложность заживления язвенных дефектов обусловлена замедлением репаративных процессов вообще и регенерации слизистой в частности [103]. В этих условиях следует учитывать существенные нарушения метаболизма, особенно на клеточном уровне, и расстройства микроциркуляции, которые часто приводят к такому осложнению ЯБ, как массивное кровотечение [31], что значительно изменяет фармакодинамику и фармакокинетику большинства препаратов. Известно, что многие антибиотики и противовирусные препараты неэффективны на фоне ацидоза, низкого окислительного потенциала, нарушений электролитного обмена, и поэтому введение их, особенно в больших дозах, усиливает лекарственную интоксикацию [253].

Следует признать, что наибольших успехов в терапии инфекционных болезней удаётся добиться, если возбудитель не вызвал существенного повреждения на уровне клеток или в системе микроциркуляции. Вместе с тем внутриклеточная локализация характерна для многих инфекций, широко распространённых в настоящее время. Примером могут служить герпетическая, цитомегаловирусная инфекции, микоплазмоз, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, токсоплазмоз и др. [253]. К такому виду инфекции, исходя из его вышеперечисленных свойств, можно смело отнести и *Helicobacter pylori*. НР высокочувствительны к различным антибиотикам и

in vitro, но чувствительность их к тем же антибиотикам **in vivo** резко ограничена, так как в организме или антибиотики не достигают НР, что объясняет неэффективность коротких курсов антихеликобактерной терапии, или микроорганизмы приобретают кокковидную форму, резистентную к терапевтическим воздействиям [102].

Несмотря на то, что официально рекомендованные схемы лечения ЯБ, по усреднённым данным, довольно эффективны, всё же их действенность колеблется от 65% до 87% и в подавляющем большинстве случаев зависит от чувствительности НР к применяемым антибактериальным препаратам, входящим в схемы лечения [78, 502].

Устойчивость (резистентность) патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяемым для их уничтожения, в настоящее время является весьма актуальной проблемой. Это связано с неуклонным ростом резистентности микроорганизмов, которая за последние годы приобрела не только локальный, а и глобальный характер [78, 586]. В полной мере это относится и к заболеваниям, вызванным НР, базисное лечение которых по существу сводится к уничтожению этой инфекции. В последние годы такое лечение представляет собой всё более сложную и трудную задачу, поскольку существуют штаммы НР, резистентные к применяемым антибактериальным препаратам, и их число неуклонно возрастает. Резистентные штаммы НР значительно труднее поддаются эрадикации, что снижает эффективность рекомендуемых в настоящее время схем АГБТ на 20-50% и делает их экономически невыгодными. Так, именно с возросшей резистентностью НР к антибактериальным препаратам связывают рост заболеваемости и осложнений, связанных с патологией органов пищеварения, таких как осложнённое течение ЯБ ДПК и ЯБЖ, рак желудка и др., а соответственно – значительно большие затраты на лечение. Последнее является уже не только медицинской, а социально-экономической проблемой [34, 78].

Большие успехи в изучении генетики и иммунохимии НР создали предпосылки для разработки методов активной иммунизации против хеликобактерной инфекции. В частности, были предприняты успешные попытки пероральной и интраназальной иммунизации животных с помощью специфической уреазы, сочетания уреазы с IgA и аттенуированных штаммов *Salmonella typhimurium*, несущих ген уреазы НР. Весьма обнадеживающие результаты были получены также при иммунизации мышей штаммом SS1 *H. pylori* с геном *flaA::km*. Следует, однако, подчеркнуть, что вопрос о том, нужна ли вообще иммунизация в случае НР-инфекции, весьма дискуссионен. Учитывая, что основная роль в заражении лю-

дей НР принадлежит низкому уровню жизни и неудовлетворительным санитарно-гигиеническим условиям, успехов от профилактической вакцинации ожидать трудно [34, 193]. Поэтому основным направлением в лечении хронического хеликобактериоза остаётся создание новых схем антихеликобактерной терапии и поиск путей предупреждения развития резистентности к препаратам, входящих в эти схемы.

В настоящее время описана резистентность НР к следующим группам антибактериальных препаратов: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам, производным рифампицина, полусинтетическим пенициллинам.

Известно, что развитие первичной резистентности у микроорганизмов к тем или иным антибактериальным препаратам зависит от частоты их применения населением страны или конкретного региона. Развитие первичной резистентности НР к вышеперечисленным средствам связывают с их довольно частым использованием для лечения инфекционных и респираторных заболеваний. Вторичная резистентность у бактерий НР развивается вследствие применения АГБТ.

Наибольшая резистентность наблюдается к производным нитроимидазола – метронидазолу и тинидазолу. В различных странах резистентность к метронидазолу колеблется от 10 до 90% [2, 34]. В настоящее время первичная резистентность к нитроимидазолам в развитых странах составляет в среднем 30 – 35%, что связано с частым применением их в гинекологической практике и при венерических заболеваниях, а в развивающихся – до 50 – 60% (нитроимидазолы используются также для лечения амебиаза, лямблиоза, трихомониаза – довольно распространённых заболеваний в развивающихся странах). Так, в странах Африки, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии процент штаммов НР, первично резистентных к производным нитроимидазола, в популяции колеблется от 50 до 100 [78, 557]. В странах Восточной Европы с невысоким уровнем жизни (в т.ч. и в странах СНГ) доля первично резистентных штаммов НР к нитроимидазолам достигает 20-40%. Первичная резистентность НР к метронидазолу в России составляла около 30% [78, 213], однако наметилась тенденция к росту: с 36,1% в 1996 году резистентность выросла до 56,6% в 1998 году [2, 34]. В странах Западной Европы, по данным Европейского мультицентрового исследования, в 1991 году средний уровень первичной резистентности НР к метронидазолу составлял 25,6% [78, 487], а к 1996 году средний уровень резистентности достиг 50% [2, 34].

Вторичная резистентность НР к применяемым антибиотикам, как

правило, связана с неадекватным лечением: заниженными дозами препаратов, применением неполноценных схем АГБТ (с использованием двух препаратов), несоблюдением сроков лечения и кратности приёма или неправильной оценкой эффективности эрадикации. Механизм развития вторичной резистентности НР предположительно связан с мутациями бактерий.

Вторичная резистентность НР к нитроимидазолам в развитых странах в 1996 году составляла 50% [78, 557], а в развивающихся – 80-100%. Так, бесконтрольное использование метронидазола в лечении ЯБ привело к росту вторичной резистентности в Гонконге с 22% в 1991 году до 73,2% в 1995 [78, 566]. В России вторичная резистентность к метронидазолу у больных, получавших антихеликобактерную терапию по поводу ЯБ, составила 100% [34, 213].

Уровень первичной резистентности НР к макролидам, например, кларитромицину, в Европе составляет 2 – 15% и связан, по видимому, с частым использованием препаратов этой группы для лечения респираторных инфекций [78, 665]. В развивающихся странах, где кларитромицин применяется нечасто, резистентность к нему значительно ниже, а в некоторых – пока не обнаружена. По данным Российской Группы по изучению НР за 1997 год, первичная резистентность бактерий к данному препарату не выявлена. Вторичная резистентность НР к кларитромицину в развитых странах сегодня достигает 40%. В России пока наблюдается полная чувствительность бактерий к этому препарату [34, 213].

Частота резистентности НР не одинакова в различных регионах – т.е. она имеет локальный характер и в различных регионах значительно отличается. Например, резистентность к метронидазолу колеблется в различных странах Европы от 45% в Германии и 30% во Франции - до 80% в Албании. Причём, она имеет тенденцию к неуклонному росту. Так, в странах Западной Европы резистентность к метронидазолу возросла с 31,8% в 1991 году до 46% в 1995 году, а к кларитромицину – с 0 до 8,5 % в 1997 году [78, 511].

Первичная резистентность НР к фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину, норфлоксацину) составляет, в среднем, 1%. Наряду с этим, отмечена довольно высокая вторичная резистентность бактерий к фторхинолонам – до 30% в развитых странах. Данных о резистентности НР к данной группе препаратов в развивающихся странах пока не имеется [34, 78, 213].

О первичной резистентности НР к производным рифампицина

пока не сообщалось. Имеются единичные сведения о развитии вторичной резистентности у бактерий к препаратам этой группы (до 5%), что, возможно, связано с довольно редким включением их в схемы АГБТ [78, 585].

До недавнего времени не сообщалось о выделении в странах Западной Европы штаммов НР, резистентных к полусинтетическим пенициллинам (амоксциллину) и нитрофуранам, несмотря на то, что эти препараты широко применялись в схемах АГБТ [34, 213]. Довольно низкая резистентность НР (не более 5%) наблюдается к антибиотикам группы тетрациклина - как в развитых, так в развивающихся странах, хотя они применяются довольно часто [78, 552]. Практическое отсутствие или низкий процент резистентности бактерий к кларитромицину, амоксициллину и фторхинолам у населения развивающихся стран связаны с ограничением их применения: ввиду отсутствия собственного производства этих антибиотиков и высокой стоимости импортируемых препаратов [34, 78].

Не описывалась резистентность НР к медикаментам нитрофуранового ряда. **Также не отмечено до сих пор развития резистентности бактерий к препаратам коллоидного висмута. Несмотря на то, что препараты, содержащие висмут, в частности, наиболее эффективный из них - коллоидный висмута субцитрат (Де-нол), для лечения ЯБ применяются несколько десятилетий, резистентности к ним у НР до сих пор не обнаруживалось [34, 78].**

Исследования последних лет показали, что повышение доз антибактериальных средств не преодолевает резистентности НР, а лишь приводит к увеличению частоты побочных эффектов.

Применение комбинаций антисекреторных препаратов, солей висмута и антибактериальных средств позволяет при условии успешного подавления НР снизить процент рецидивов до 5 и менее в год. В то же время частота побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии широко варьирует и может достигать 63%, а у 3 – 10% больных служит причиной преждевременного прекращения лечения [65, 245, 476, 551, 608, 663].

При применении амоксициллина в 2 – 3% случаев отмечается токсическое влияние на органы кроветворения в виде нейтропении, тромбоцитопении и нарушения коагуляции у больных с почечной недостаточностью, что связывается с удлинением периода полувыведения препарата. Ряд авторов сообщают об уменьшении выраженности ПЭ амоксициллина при сокращении длительности лечения до 1 нед [245, 441, 597, 608].

Развитие лейкопении возможно и при употреблении метронидазола. Описаны изменения вкусовых ощущений, выраженный металлический привкус и сухость во рту. Очень часто применение метронидазола вызывает потемнение мочи. Нейротоксичность препарата проявляется атаксией и слабостью, а при отравлении возможно развитие периферической нейропатии и эпилептиформных припадков [245, 365].

При использовании тетрациклина наиболее характерным являются нарушения функции ЖКТ в виде появления изжоги, дисфагии, тошноты и рвоты вследствие раздражения стенки желудка, что обуславливает необходимость приёма всех тетрациклинов с большим количеством воды (250-300 мл). При приёме тетрациклина возможны появление изъязвлений ротоглотки, чёрный «волосатый» язык (гипертрофия сосочков языка) и зуд в области заднего прохода, которые могут быть связаны частично с ростом оппортунистических инфекций (*Candida albicans*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *S.Staphylococcus*), а частично – с дефицитом витаминов группы В, которые также целесообразно включать в терапию с профилактической целью. Использование тетрациклина может приводить к головокружению и неустойчивости при ходьбе, редко возникает доброкачественная внутричерепная гипертензия, проявляющаяся головными болями и нарушением зрения. Кроме вышеперечисленных ПЭ описаны случаи развития нефрогенного несахарного диабета. Антибиотики этой группы ингибируют синтез белка в бактериальной клетке, что вызывает повышение уровня мочевины сыворотки крови и называется антианаболическим эффектом, который особенно важно учитывать при заболеваниях почек и у пациентов пожилого возраста. Тетрациклин, способный образовывать хелаты с фосфатом кальция, избирательно поглощается растущей тканью зубов, что приводит к гипоплазии дентальной эмали, её пигментации (жёлтый или коричневый цвет), неправильному росту клыков и склонности к кариесу [34, 245].

П.Г. Сторожук и соавт. в работе на гемолизированных эритроцитах *in vitro* изучали влияние метронидазола и тетрациклина, используемых в антихеликобактерной терапии, на активность ферментов антирадикальной защиты (ФАРЗ) – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КА). При их применении в эритроцитах неизбежно образуются реактивные оксигенные радикалы (РОР) – O_2^- , $-OH$ и H_2O_2 , вызывающие перекисное окисление липидов плазматических мембран и ингибирующиеся эритроцитарной системой ФАРЗ. Система РОР-ФАРЗ участвует в инициации процессов оксигенации гемоглобина и обуславливает антибактериальные свойства эри-

троцитов. Установлено, что метронидазол и тетрациклин снижают активность Г-6 – ФДГ на 18-56%, КА – на 10-18% и повышают активность СОД на 12-24% [34, 245, 364]. Исходя из изложенного, эти препараты оказывают ингибирующее действие на активность системы ФАРЗ, что негативно отражается на устранении РОР, оксигенации гемоглобина и антибактериальной защите эритроцитов.

Макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, как правило, они не проходят через гематоэнцефалический барьер [365]. Метаболизм макролидов осуществляется в печени при участии цитохрома Р-450 (изоформа СУ3А4) [34, 245]. Период полувыведения макролидов составляет в среднем 1,5 ч, а при циррозе печени и печеночной недостаточности он значительно увеличивается [245, 673]. В процессе биотрансформации макролидные антибиотики связываются с цитохромом Р-450 и образуют с ним неактивные комплексы. Тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарственных средств, повышая их концентрацию в крови и усиливая риск токсичности [525]. Данный эффект оказывается актуальным в комплексной антихеликобактерной терапии, включающей наряду с антибактериальными препаратами H_2 – блокаторы и ИПП, которые также угнетают микросомальные ферменты печени, что приводит к усилению неблагоприятных действий антибактериальных средств. При применении макролидов *per os* характерными являются реакция ЖКТ в виде дискомфорта в эпигастральной области, тошноты и рвоты, нарушений вкуса, стоматитов, глосситов [245, 365, 649]. Гепатотоксическое действие макролидных антибиотиков проявляется симптомами холестаза, жировой инфильтрации печени и гепатита. В литературе описано появление синдрома Стивенса-Джонсона (злокачественный вариант экссудативной эритемы) при использовании макролидов [34, 245]. Высокая частота ПЭ была выявлена при включении в схемы лечения ЯБ, ассоциированной с НР, кларитромицина. По мнению М. Al-Assi, до 45% больных при приёме кларитромицина испытывают головную боль, нарушения вкуса, тошноту, рвоту, боли в животе и понос [432].

Кроме органотропных и аллергизирующих побочных реакций антибиотикотерапии не менее важным является нарушение нормальной микрофлоры кишечника [245, 471, 583]. В случае перорального применения антибактериальных препаратов возможны слушивание эпителия, некротические изменения, атрофия и нарушение строения слизистой оболочки тонкой кишки. В ряде случаев это способствует развитию грибкового поражения кишечника (чаще грибами рода *Candida*). Следует отметить, что для развития дисбактериоза и грибкового поражения

большое значение имеет превышение терапевтической дозы и сроков применения используемого антибиотика [172, 245, 423].

При ЯБ, как правило, ещё до начала антихеликобактерной терапии у 84% пациентов отмечаются различные нарушения микробиоценоза кишечника [34, 245]. Дисбиотические нарушения характеризуются смешанным дефицитом лакто- и бифидобактерий, причём у 1/3 больных эти представители облигатной микрофлоры кишечника отсутствуют полностью, кроме того, у 37% больных обнаруживаются условно патогенные микроорганизмы (*Candida albicans*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*). Длительное использование антисекреторных препаратов усугубляет степень этих нарушений вследствие угнетения кислотообразования и снижения барьерной функции желудка. В свою очередь нарушение нормальной микрофлоры отягощает течение основного заболевания и ухудшает его прогноз [206, 245].

Наиболее существенными факторами, определяющими плохую переносимость антихеликобактерной терапии, служат пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии почек, печени и желчевыводящих путей. Поэтому в таких случаях необходимо постоянное наблюдение пациента: оценка его самочувствия, выявление жалоб, физикальное обследование и контроль лабораторных показателей. Остаются актуальными и до конца нерешёнными вопросы доз и комбинаций лекарственных препаратов, а также частота появляющихся побочных реакций в зависимости от пола, возраста, наличия основной и сопутствующей патологии.

Важной является проблема отсроченного влияния эрадикационной терапии. В литературе имеются сообщения о том, что у некоторых больных ЯБЖ и ЯБ ДПК после эрадикации НР выявляется гастроэзофагальный рефлюкс с эзофагитом, отмечается прогрессирование атрофических изменений в теле желудка, развитие аутоиммунных нарушений. У этих больных, как правило, обнаруживаются антитела к покровному эпителию и к париетальным клеткам желудка, а эрадикационная терапия при этом не предупреждает развитие атрофии и гипохлоргидрии, являющихся факторами риска развития рака и лимфомы желудка [34, 245, 308]. Имеющиеся по этим вопросам данные носят разрозненный и противоречивый характер и в настоящее время активно изучаются.

При анализе качества лечения больных с применением схем, включающих ИПП и антибиотики, необходимо выделить две отличительные черты: после лечения с применением ИПП - наличие большой концентрации неактивных форм (кокки II типа – кокки «покоя») на слизи-

стой 12-ти перстной кишки и формирование внутриклеточного «депо» НР-инфекции в слизистой желудка у 51-го пациента из 56-ти (91,1%) в различных топографических зонах (всего – 58 случаев): в антральном отделе – в 8-ми случаях (13,8%) (по большой кривизне – в 1-ом случае (1,7%), по малой кривизне – в 7-ми случаях (12,1%); в теле желудка – в 50-ти случаях (86,2%) (по большой кривизне – в 7-ми случаях (12,1%), по малой кривизне – 43 (74,1%) в то время как при применении схем по разработанной нами методике, осевым препаратом которой является «Де-Нол», в 12-ти перстной кишке НР определялся при незначительной концентрации и не во всех случаях; внутриклеточное «депо» обнаружено не было, а если оно было первоначально до начала лечения, после курса терапии оно исчезало.

Данное явление легко объяснимо с точки зрения свойств НР-инфекции. НР переходит из активной (S – образной) в неактивную (коккообразную) форму при наличии в желудке неблагоприятных условий (рис. 44, 45).

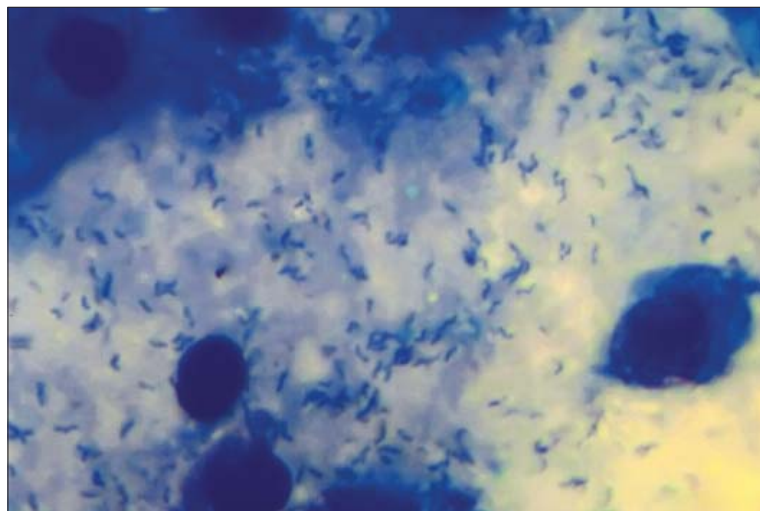


Рис. 44 Активные (S – образные) формы НР на слизистой тела желудка. Окраска водно-спиртовым раствором метиленового синего. Ув.: x 90 в иммерсионной системе.

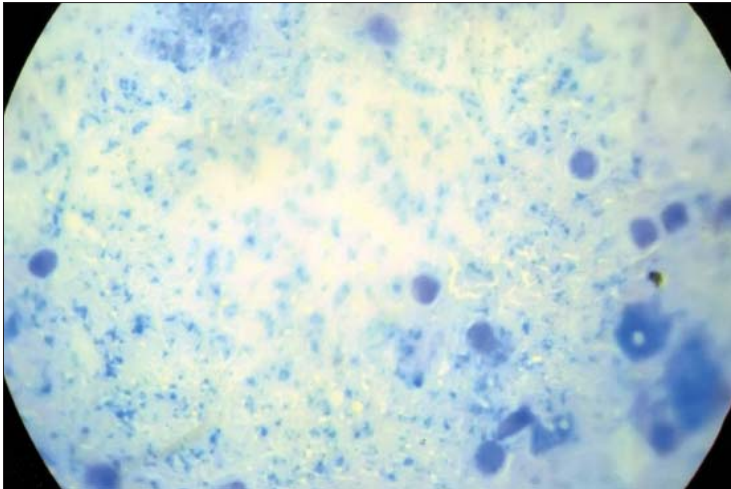


Рис. 45 Неактивные (коккообразные) формы НР на слизистой тела желудка (после применения ИПП в виде монотерапии). Окраска водно-спиртовым раствором метиленового синего. Ув.: х 90 в иммерсионной системе.

Для активных форм НР неблагоприятными условиями являются: изменение рН среды, температуры, изменение осмотического давления, при применении антибиотиков [34]. В схемах, которые рекомендует Маастрихтский консенсус, применяются ИПП + 2 антибиотика, следовательно, уже резкое изменение рН среды под воздействием ИПП переводит активную форму НР в неактивную, на которую антибиотики уже не действуют (антибиотики действуют только на активную форму НР и только тогда, когда она находится в стадии митоза) [428]. В такой ситуации, с нашей точки зрения, антибиотики выполняют роль 2-х «церберов», которые не дают произойти обратному переходу из неактивной формы – в активную после адаптации НР к новой рН среды желудка. В течение 10-14 дней под воздействием перистальтической волны, перемещающей химус из желудка в 12-ти перстную кишку, коккообразные формы, которым нечем «уцепиться» за слизистую и которые не обладают подвижностью [34], «стираются» с поверхности слизистой желудка и перемещаются в 12-ти перстную кишку, формируя фекально-оральный путь передачи. Однако не во всех топографических зонах желудка складывается такая ситуация: если в антральном отделе, учитывая его форму (усеченный конус и небольшое расстояние между большой и малой кривизной) антибиотики и ИПП будут воздействовать на ХИ па-

раллельно, то в теле желудка, где расстояние между большой и малой кривизной в районе средней – верхней трети гораздо больше, слизистая малой кривизны будет или гораздо меньше подвергаться действию антибиотиков, или не подвергаться вообще, в то время как ИПП будут оказывать своё воздействие, так как они действуют независимо от топографии. Кроме того, надо учесть тот факт, что 3-4 дня ингибирующее действие ИПП сохраняется уже после прекращения приёма данных препаратов, применение которых по срокам совпадает с применением антибиотиков. Для НР инфекции достаточно времени, чтобы перейти в активную форму, проникнуть в заблокированные париетальные клетки и создать «внутриклеточное депо».

При применении данных схем наступает быстрое заживление эрозивно-язвенных поражений, независимо от уровня кислотности, что так импонирует сторонникам этих схем [317, 486]. Данному явлению есть объяснение: 1) при резком повышении рН среды происходит быстрый переход НР из активной формы в неактивную, что приводит к быстрому уменьшению фактора повреждения и интоксикации – ОА [12]; 2) блокировка париетальных клеток, независимо от уровня кислотности, т.е. независимо от стадии развития ХГ типа В, приводит к гипергастринемии (повышению в организме уровня гормона гастрин), которая является неизменным спутником действия ИПП [34, 303]. Учитывая тот факт, что гастрин не только стимулирует выработку HCl, но и является гормоном, улучшающим трофику ткани, акцент действия данного гормона при не реализации его как стимулятора секреции будет перенесен на улучшение регенерации ткани в зоне повреждения [16, 201].

Однако стоит ли добиваться победы над повреждениями гастродуоденальной зоны такой ценой? Ведь применение таких схем лечения, по нашим данным, в 91,1% случаев закладывает базу для будущего обострения, так как после прекращения проведения антихеликобактерной терапии НР может покинуть «внутриклеточное депо» и при благоприятном фоне в желудке (отравление нитратами, стресс, курение) быстро достигнуть высокого уровня бактериальной массы, которая приведёт к увеличению концентрации ОА и повысит риск рецидива ЯБ. Кроме того, наличие НР в париетальной клетке повышает угрозу воздействия цитотоксинов и аммиака на геном клетки, повышая риск мутации и вероятность развития рака желудка [403, 576]; в 18% случаев применение ИПП может привести к атрофии слизистой, что всегда расценивается как предраковое состояние [8, 303, 576]. Неконтролируемое подавление кислотности в ситуации, когда по стадии развития хронического гастрита типа В у больных исходно определялась норма-

цидность и гипоацидность, приводит к гипоахлоргидрии. При этом ни пепсин (оптимум рН 1,8 -2,0), ни гастрин (оптимум рН 3,2-3,6) не могут перейти из неактивной формы в активную, что не только резко ухудшает процесс пищеварения в желудке, но и увеличивает нагрузку по пищеварению на поджелудочную железу, что может привести к развитию реактивного панкреатита [207, 350, 403]. Соляная кислота, поддерживая необходимый уровень кислотности в желудке, создаёт противомикробный барьер, и снижение её концентрации открывает путь для патогенной микрофлоры извне – в желудок, а затем и в кишечник [350, 415]. Снижение кислотного «барьера» открывает путь НР-инфекции из антрального отдела – в тело желудка, что ускоряет развитие пангастрита [26, 317, 318, 546, 652]. Выход неактивных форм НР (кокки II типа) из желудка в кишечник приводит к активному формированию фекально-орального пути передачи и повышает риск повторного заражения не только самого больного, но и первичного заражения членов его семьи, что может стать причиной формирования семейного очага хронического хеликобактериоза [34]. Именно с применением этих препаратов мы связываем резкое омоложение заболеваемости ЯБ. Так, по данным российских исследователей, в 70-е годы регистрируемый рост заболеваемости пищеварительной системы составлял 5,4‰ (омепразол был синтезирован в 1979 году), в 80-е – около 30 ‰ (к концу 80-х омепразол уже широко применялся в гастроэнтерологической практике), а к 2000 году в среднем по России этот показатель приблизился к 120 ‰ (к этому времени в мировой гастроэнтерологической практике широко применялись несколько поколений ИПП), то есть за четверть века, по данным медицинской статистики, распространённость гастроэнтерологической патологии увеличилась в 20-25 раз, (эти данные приемлемы и для обстановки на Украине) [34]. Данные цифры логически объяснимы с точки зрения влияния ИПП на НР-инфекцию, которая под воздействием данных препаратов переходит в кокки II –го типа, способные выйти во внешнюю среду с фекалиями, что формирует фекально-оральный путь передачи [12, 34]. Более быстрое и массивное заражение детей происходит при выходе во внешнюю среду более высокой концентрации неактивных форм НР, источником которых становятся самые близкие люди ребёнка – родители, бабушки и дедушки, принимающие ИПП, что повышает риск формирования ХГ типа В и его следствия – ЯБ [32].

Как видно из выше сказанного, победа над язвенным дефектом при применении этих схем может достаться дорогой ценой. Если покопаться в анналах истории, то можно найти название такой победы: «Пиррова победа» («Выиграв – я всё проиграл»).

На фоне столь выраженных побочных действий антисекреторных препаратов и антибиотиков более выгодно смотрятся препараты висмута, и наиболее – препарат **Де-Нол**.

7.2.2 Характеристика препаратов, защищающих слизистую гастродуоденальной зоны (плёнообразующие препараты)

Препарат Де-нол (коллоидный субцитрат висмута) по одному из своих свойств относят к плёнообразующим препаратам. В кислой среде он вступает в реакцию со слизью, образуя на поверхности гастродуоденальной слизистой оболочки гистологически выявляемый тонкий защитный слой. Тем самым, по мнению ряда авторов, уменьшается обратная диффузия ионов водорода. Защитная плёнка образуется и на поверхности язвы, что не только предохраняет её от повреждающих воздействий, но и привлекает большое число макрофагов, активирующих процесс заживления дефектов. Кроме того, они поглощают висмут и тем самым пролонгируют его действие на недели и даже месяцы [261].

Помимо данного свойства, к достоинствам коллоидного висмута относится его антихеликобактерное действие, о чём будет сказано в дальнейшем.

Де-нол обычно представлен таблетками в 120 мг. Его назначают или по две таблетки за 3 ч до завтрака и до ужина, или по 1 таблетке 3 раза в день за 30-40 мин до еды и 1 таблетка на ночь. Коллоидный висмут хорошо переносится. Лишь изредка он вызывает запоры. Наступающая при нём черная окраска стула, а иногда и языка, лишены патологического значения. Противопоказанием к приёму Де-нола служит выраженная почечная недостаточность [261].

Плёнообразующим действием наделён также сукральфат (вентер, антесин), получивший широкое применение [410]. Сукральфат был получен в конце 60-х годов в Японии в результате целенаправленного поиска препарата, обладающего пепсинингибирующими свойствами сульфатсодержащих полисахаридов и не вызывающего характерные для них осложнения – язвенный колит и снижение фибринолитической активности крови. Успеху способствовала максимальная сульфация сахара при снижении его молекулярной массы до дисахарида. Полученный при этом октасульфат сукрозы соединили с гидроксидом алюминия, желая придать новому препарату ещё и антацидные свойства [382]. Под воздействием низкого pH среды желудка сукральфат

приобретает клейкие свойства, образуя на поверхности язв и эрозий комплексное соединение с белками – хелат [261]. Образовавшаяся полимерная плёнка препятствует соприкосновению желудочного сока с язвой и обратной диффузии ионов водорода из полости в слизистую оболочку желудка, абсорбирует и инактивирует пепсин, жёлчные кислоты и лецитин, создавая благоприятные условия для эпителизации язвы [169]. Сукральфат оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка, повышает митотическую активность желудочного эпителия, стимулирует секрецию слизи и простагландинов. Сукральфат слабо резорбцируется в желудочно-кишечном тракте, не вызывая в результате заметных побочных явлений (изредка – запоры). Сукральфат (вентер) назначают по 1 г 3 раза в день за S - 1 ч до еды и на ночь.

Курс лечения плёнообразующими препаратами занимает 4 – 6 недель, и за этот срок достигается заживление от 50 до 80% язв [261, 594, 655].

7.2.3 Характеристика препаратов, обладающих цитопротективным действием и стимулирующих регенерацию тканей

Одними из базисных средств при лечении ЯБ являются цито- или гастропротекторы. Их основным свойством служит способность повышать устойчивость гастродуоденальных тканей к различным повреждающим факторам. Главные представители этой группы лекарственных препаратов – простагландины стимулируют выработку желудком бикарбонатов и слизи, увеличивают толщину защитного слизистого геля, улучшают микроциркуляцию и лимфоток в гастродуоденальных тканях, а особенно – в зоне язвы, умеренно снижают секрецию соляной кислоты, стимулируют физиологическую и репаративную регенерацию [119, 233, 261]. Наиболее эффективными в этих отношениях оказались простагландины типа E и I, вырабатываемые в верхних отделах пищеварительного тракта и их синтетические аналоги. Из числа последних определённое признание в качестве базисного противоязвенного средства получил синтетический аналог простагландина E1 – мизопростол (арбопростил, энпростил, сайтотек, цитотек). Этот препарат назначают внутрь по 200 мкг 3 раза в день до еды и дополнительно на ночь. Курс составляет 4 – 6 недель, а чистота заживления язв – около 80 %. Однако мизопростол не лишён побочного действия: примерно у 25% больных он вызывает понос, что существенно ограничивает его использование. Другой нежелательный его эффект – провоцирование спонтанных абортов.

К цитопротекторам относятся также препарат биогастрон и регуляторные пептиды, из которых наиболее известен синтетический лейэнкефалин – даларгин [86, 239].

Вместе с тем следует сказать, что одним из важных механизмов, определяющих возможность возникновения и дальнейшее течение болезни, является состояние регенераторных процессов, так как даже полная санация желудка от *Helicobacter pylori* не сопровождается параллельным адекватным восстановлением слизи. Результатом данного положения стало применение в клинике ряда средств, стимулирующих регенерацию слизистой оболочки.

К средствам, условно обозначаемым как «регенераторы» или «репаратанты», относятся такие препараты, как экстракт алоэ, ФИБС, солкосерил, метилурацил, этаден и другие [261]. К группе репаратантов относятся также масло облепихи и винилин.

Масло облепихи представляет собой жир, извлечённый из измельчённого жомы облепихи и состоящий из смеси каротина А и каротиноидов (180 мг/%), суммы токоферолов (110 мг/%) /витамины Е/ и глицеридов олеиновой, линолевой, пальмитиновой, стеариновой кислот, веществ, играющих важную роль в процессах регенерации [262]. Масло облепихи обладает болеутоляющим, противовоспалительным и бактерицидным действием. Кроме того, препарат ингибирует активность желудочных протеаз, являясь природным антиоксидантом [405].

Винилин (бальзам Шостаковского) – поливинилбутиловый спирт – представляет собою густую вязкую жидкость светло-жёлтого цвета со специфическим запахом. Бальзам Шостаковского практически нерастворим в воде, хорошо смешивается с растительными маслами. При его применении происходит очищение ран, регенерация тканей и эпителизация. Бальзам Шостаковского оказывает обволакивающее, противовоспалительное, а также бактериостатическое действие [263].

Репараторными свойствами обладают и биофлавоноиды. Данная группа веществ содержится в разработанных специалистами Одесского стоматологического института на основе проростков пшеницы препаратах, одним из которых является бальзам «Биотрит», которые обладают иммуномодулирующим и стимулирующим регенерацию действием [223, 224].

Применение таких препаратов является важным фактором стимуляции восстановительных процессов поврежденной слизистой желудка, но более разностороннее действие на язвенный процесс оказывают препараты висмута. Из всех препаратов висмута наиболее эффективен Де-нол.

7.3 Характеристика Де-нола и схем антихеликобактерной терапии с его ведущей ролью.

Соли тяжёлых металлов широко использовались в медицине, начиная со времён Парацельса (XVI век), в то время как препараты висмута были введены в клиническую практику в конце XVII столетия. Они широко использовались при различных желудочно-кишечных нарушениях как вяжущее средство, уменьшающее раздражение и защищающее слизистую оболочку ЖКТ. В течение XIX и начала XX столетий соли висмута при лечении ЯБ стали столь же популярны, как и антациды. Висмут субкарбонат был составной частью интенсивной антацидной терапии, предложенной Sipru для лечения хронического гастрита и дуоденальной язвы [181, 500]. Позже, поскольку появились более мощные антациды и антисекреторные средства, препараты висмута для терапии пептических язв стали использоваться значительно реже. Открытие *Helicobacter pylori* как этиологического агента при ЯБ и его восприимчивости к солям висмута восстановили интерес к этим медикаментозным средствам [34, 181].

Для лечебной практики предлагалось большое количество препаратов висмута: субнитрат, субкарбонат, субгалат, тартрат и субсалицилат. Однако многие, если не все из них, имели небольшую активность, а некоторые обладали токсичностью [34, 181], которая проявляется в виде слабости, снижении аппетита, артралгий, подъёмов температуры; в более тяжёлых случаях могут отмечаться гингивиты и стоматиты, развиваться нефропатии и энцефалопатии [34, 425].

Наиболее эффективным и безопасным из препаратов висмута оказался коллоидный субцитрат висмута – Де-Нол. Де-Нол является комплексной солью гидрата окиси висмута и лимонной кислоты – $\text{Bi}_3(\text{OH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_{1/2}$, соединённой в повторяющиеся комплексы, которые образуют крупные молекулы, образующие коллоидный раствор. Трёхвалентный гидрат окиси висмута и цитрат ионы образуют различные комплексные соли, которые имеют различный размер и не образуют истинного раствора. Они диспергируются в воде в виде крупных частиц, различимых при помощи электронного микроскопа. Эти частицы достаточно велики и не проникают сквозь клеточные мембраны. Де-Нол при растворении образует щелочной коллоидный раствор, в кислой среде раствор теряет стабильность, что приводит к выпадению висмута в осадок в основном в виде цитрата и хлорида [34, 379].

Преимущество коллоидного субцитрата висмута по сравнению с другими солями висмута – его высокая растворимость в воде. Опти-

мум растворимости Де-Нола в желудочном соке, по данным ряда авторов, лежит между рН 3,5 и 7 [181, 379, 672]; по данным других авторов оптимум действия данного препарата наступает при рН 2,5-3 [34, 290]. Соединение цитрата с гидроокисью висмута, как было сказано выше, способствует образованию молекулярных комплексов различной структуры и размеров, что приводит к переходу водного раствора в коллоидный [34, 672]. Коллоидная форма Де-Нола способствует эффективной пенетрации препарата в желудочную слизь, проникновению в глубь желудочных ямок, захвату его эпителиоцитами, что позволяет уничтожать бактерии, находящиеся в недосягаемости для других антибактериальных средств [182, 285].

Благодаря особенностям химического строения коллоидный субцитрат висмута обладает уникальными протективными свойствами в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Де-Нол обладает очень высоким сродством к молекулам белка, с которыми образует стойкие соединения. Он преимущественно связывается с белками некротизированной ткани в местах язвенных поражений [34, 378]. Де-Нол образует толстый защитный слой на изъязвленных участках слизистой, предохраняя их от воздействия агрессивных факторов, способствуя заживлению язвы (избирательное связывание препарата в области язв – специфическое свойство Де-Нола, которое отсутствует у всех остальных солей висмута, включая обычный субсалицилат). Кроме того, он стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната; затрудняет проникновение ионов водорода к эпителию; ингибирует активность пепсина и пепсиногенов, связывает соли желчи; предохраняет эпидермальные факторы роста от распада и стимулирует их накопление в зоне дефекта, способствуя активной регенерации клеток эпителия; стимулирует секрецию эндогенных простагландинов и подавляет синтез лейкотриена С₄ в СОЖ; обладает некоторым сосудосуживающим действием [181, 194, 285, 379, 425, 641]. Крайне важным при проведении пролонгированного курса лечения Де-Нолом является отсутствие привыкания а, следовательно, и формирования резистентности к данному препарату [34, 194].

Вместе с тем субцитрат висмута является безопасным препаратом. При приёме большим Де-Нола меньше 1% препарата всасывается в желудке и тонкой кишке и элиминируется с почками, а остальная часть выводится из организма кишечником. Это свойство Де-Нола позволяет принимать его достаточно продолжительный период времени, причём концентрация его в сыворотке крови держится (в среднем) на уровне 38 мкг/л, в то время как признаки висмутовой энцефалопатии начинают проявляться при концентрации висмута в сыворотке крови,

превышающей 1500 мкг/л. Другие побочные эффекты от приёма висмутосодержащих препаратов (слабость, снижение аппетита, нефропатия, гингивиты, артралгии) могут проявляться при повышении концентрации висмута в крови свыше 100 мкг/л [34, 425]. В течение более чем 15 лет использования Де-Нола не было зарегистрировано ни одного случая осложнений или возникновения заболевания, связанного с использованием традиционной дозировки [177, 181, 549]. Препарат окрашивает кал в чёрный цвет, о чём надо предупреждать больных перед началом курса лечения. Препарат противопоказан больным с тяжёлой почечной недостаточностью, а также его приём не рекомендуется беременным и кормящим грудью женщинам [34, 379].

Ещё в 1986 году McNulty и соавт. [181, 584], сравнивая действие субсалицилата висмута с placebo, впервые показали ингибирующее действие солей висмута в отношении НР, что было подтверждено гистологическим исследованием. **Уникальность Де-нола заключается в том, что он является единственным противоязвенным препаратом с антибактериальной активностью в отношении НР как *in vitro*, так *in vivo* [34, 379].** Бактерицидное действие Де-нола на НР связано с тем, что они образуют комплексы-депозиты на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве бактериальных клеток, ингибируют ферменты бактерий (уреазу, каталазу, липазу/фосфолипазу) и предотвращают адгезию микроба к эпителиальным клеткам [181, 182, 362]. Однако различные препараты висмута по-разному накапливаются в организме и по-разному действуют на НР. Так, если для Де-Нола необходимо всего 8 мг/л для достижения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), в то же время неколлоидного субцитрата висмута потребуется уже в два раза больше, а при применении субнитрата висмута для тех же целей его необходимо будет взять в 16 раз больше (128 мг/л) [34, 425]. Следующие результаты были получены при изучении влияния коллоидного субцитрата висмута при лечении НР-ассоциированных заболеваний у детей (Iwanczak F. et al., 1995): при продолжительной терапии 28 дней уровень висмута в сыворотке крови не поднимался выше 40 мкг/мл, и висмут полностью выводился на 30-й день после лечения [34, 425].

Как указывалось выше, основной проблемой при проведении эрадикации НР является растущая резистентность к препаратам антибактериального действия. Каков же путь преодоления резистентности: исключение этих препаратов из схем лечения; увеличение доз и длительности курса терапии; определение чувствительности НР к различным препаратам эрадикационных схем до начала лечения? Во-

первых, не так много препаратов с антихеликобактерной активностью. Во-вторых, удлинение курса лечения и увеличение доз препаратов, входящих в эрадикационные режимы, сопряжено с ростом нежелательных эффектов. В-третьих, определять чувствительность НР к различным препаратам в широкой практике сложно из-за экономических трудностей [34, 193].

Де-Нол, как было сказано ранее, эффективен при его использовании как против вегетативной формы НР, так и при коккообразных его формах, что выгодно отличает его от других антихеликобактерных препаратов. Однако его эффективность при монотерапии, по разным данным, колеблется от 25 до 63% [34, 99]. Поэтому один из путей оптимизации возможностей эрадикационной терапии – это создание схем с использованием новых комбинаций препаратов с антихеликобактерной активностью. **По мнению ряда авторов, исключительно важно разработать такую схему лечения, которая была бы эффективна у больных со штаммами НР, резистентными к метронидазолу. С их точки зрения, такие схемы должны включать в себя антибиотики, к которым у НР резистентность не возникает или развивается очень медленно.** Среди используемых в настоящее время антибиотиков, например, фуразолидон удовлетворяет этим требованиям [193, 473, 547].

В 1990 г. тройная терапия с препаратами висмута (препарат висмута + два антибиотика) была рекомендована Всемирным гастроэнтерологическим конгрессом для лечения инфекции, вызванной НР. Во многих странах мира терапия, основанная на препаратах висмута, является единственно доступным эффективным лечением. Вот почему её повсеместно применяют в Восточной Европе, Азии, Южной Америке и Африке [193, 247].

Из схем тройной терапии в последнее время широкое распространение получили схемы:

- Де-нол 120мг 4 раза в сутки (14 дней), Флемоксин солютаб (амоксциллин) 500 мг 3 раза в сутки (7 дней) и Фуразолидон 0,05 г 4 раза в сутки (7 дней);

- Де-нол 120мг 4 раза в сутки (14 дней), Флемоксин солютаб (амоксциллин) 500 мг 3 раза в сутки (7 дней) и Тетрациклин 0,5 г 3 раза в сутки (7 дней).

При изучении эффективности данных схем было отмечено, что несмотря на высокую эффективность данной тройной терапии (85% и 83% соответственно), её применение может быть сопряжено с рядом

побочных действий. На фоне приёма первой схемы суммарное количество побочных эффектов достигло 35%, второй схеме – 60% [34, 247].

С нашей точки зрения, именно такие побочные действия фуразолидона и тетрациклина, как тошнота и рвота, существенно влияют на эффективность данных схем [34, 263]. В основе данных патологических симптомов чаще всего лежит дуоденогастральный рефлюкс желчи, которая может снизить уровень кислотности желудочного сока, и, следовательно, снизить антихеликобактерную эффективность Де-нола [29, 34]. Кроме того, тетрациклин недостаточно активен в отношении кислотоустойчивых бактерий [263], что подтверждается также применением тетрациклина для подавления микрофлоры при приготовлении растворов для уреазного теста на НР (in vitro он совершенно не действует на НР, что подтверждается нашей многолетней практикой)[19, 34].

Кроме того, данные схемы не учитывают стадии развития хронического гастрита типа В, для каждого из которых присущи различные уровни кислотности, и, следовательно, в них также отсутствует индивидуальный подход к больным [45]. Учитывая это, нами была создана альтернативная схема, ориентированная на индивидуальный подход исходя из стадии хронического гастрита типа В, с которой больной попадает на лечение [302].

За основу в предложенной модели взята задача усовершенствования способа лечения проявлений хронического хеликобактериоза – хронического гастрита типа В и его последствия - язвенной болезни, в которой при точном определении стадии развития патологического процесса путем проведения комплексного обследования пациентов происходит выбор индивидуальной схемы, состоящей из антихеликобактерной терапии (антибиотика, препарата висмута и синтетического бактериостатика – винилина), антиоксиданта, иммуномодулятора, спазмолитика, препарата лактулозы, пробиотика, успокаивающих средств, а также заместительной терапии – желудочного сока, благодаря чему достигается высокая эффективность лечения, снижается до минимума вероятность возникновения рецидивов.

Поставленная задача решается благодаря тому, что, согласно с рациональной моделью, используют винилин совместно с облепиховым маслом в виде смеси (соотношение 2:1) сразу по 15-20 г в 23⁰⁰-24⁰⁰ в течение 4-6 недель в случае, когда у пациента при первичном обследовании выявлена гиперацидность, или через 2 недели от начала лечения в течение 2-4 недель, если при первичном обследовании выявлены нормацидность и гипоацидность, или не используют вовсе, если у пациента

при первичном обследовании выявлена анацидность. Де-нол по 1 таб. 3 раза в сутки до еды и 1 таб. за 1 час до сна, если Де-нол используется вместе с винилином, или 1 таб. на ночь, если в схему лечения не входит винилин, в течение 4-6 недель. Антибиотик «Флемоксин солютаб» (амоксциллин) принимается по 1 таб. 4 раза в сутки вместе с Де-нолом, если при проведении обследования на хеликобактерную инфекцию у больных выявляется эта инфекция в активной форме в стадии митоза, в течение 7-8 суток, при этом после каждого приема Де-нола и «Флемоксин солютаба» пациент должен принять горизонтальное положение на спине, а после принятия смеси винилина и облепихового масла по 3-5 минут полежать в 4-х позициях (на правом боку, на спине, на левом боку, на животе) и засыпать или лежа на спине, или на животе.

Все вариации лечения проводятся на фоне использования иммуномодулятора – эхинацеи – по 40-50 капель 3 раза в сутки во время еды в течение 1-2-х месяцев и средств, которые успокоительно влияют на центральную нервную систему – настойки собачьей крапивы сердечной или валерианы лекарственной по 30-40 капель 1 раз в сутки за 20-30 минут до сна в течение 1-2-х месяцев, а также с использованием желудочного сока по 1-2 столовые ложки 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней и диеты с подкислением в том случае, если у пациента выявляется гипоацидность и анацидность. При наличии у больного болевого синдрома используется спазмолитик «Дуспаталин» по 2 капли 2 раза в сутки за 20 минут до завтрака и до ужина в течение 3-4 суток, а затем – по 1 капле 2 раза в сутки за 20 минут до завтрака и до ужина в течение 10-15 суток; при отсутствии у пациента болевого синдрома с первого дня используется «Дуспаталин» по 1 капле 2 раза в сутки за 20 минут до завтрака и до ужина в течение 15-20 суток. При наличии у больного запоров используется препарат лактулозы «Дуфалак» по 30-40 мл 2 раза в сутки во время завтрака и ужина в течение 3-4 суток, а затем по 15-20 мл 1 раз в сутки во время завтрака в течение 10-15 суток; при отсутствии у пациента запоров с целью дезинтоксикации (лактолоза нейтрализует аммиак) с первого дня лечения – по 5-10 мл во время завтрака в течение 20-30 суток. При наличии у больного дисбактериоза на фоне использования «Дуфалака» пациент получает мультипробиотик «Симбитер» (смесь бифидо- и лактобактерий) в концентрированном виде по 1 фл. 1 раз в сутки через 1 час после еды в одно и то же время в течение 20-30 суток; при отсутствии явных признаков дисбактериоза пациент получает «Симбитер» в концентрированном виде – по 1 фл. 1 раз в сутки через 1 час после еды в одно и то же время в течение 15-20 суток через 10-14 суток после начала антихеликобактерной схемы лечения.

Выбор схемы, наиболее подходящей к данной стадии развития патологического процесса, происходит после проведения комплексного обследования, которое состоит из эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), двойного тестирования на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимзе мазков-отпечатков, материал для которых получают со слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне) и внутрижелудочной рН-метрии [301].

После начала лечения, когда одна часть НР погибает, а другая часть переходит в неактивную форму, происходит повышение уровня кислотности [21], что готовит почву для действия **основного препарата – Де-Нола, который будет воздействовать как на оставшиеся активные формы НР-инфекции, так и на коккообразные формы, неизбежно образующиеся при применении антибиотиков, и на которые антибиотики не воздействуют.**

Применение винилина в схемах оправдано, так как винилин обладает активным противовоспалительным, регенерирующим и, самое главное, бактериостатическим воздействием [263]. Настойка эхинацеи, обладая иммуномодулирующим действием, стимулирует иммунную систему больного в борьбе с НР-инфекции, что немаловажно, учитывая, что в период обострения уровень иммунной защиты снижен [72].

В данных схемах лекарственные средства могут меняться: антибиотик - вследствие появления нового антибиотика, к которому не будет устойчива НР-инфекция; иммуномодулятор - вследствие появления более эффективных иммуномодуляторов и т.д. Также допустима смена представителей данных групп препаратов из-за индивидуальной непереносимости их больными. **Де-нол применяется всегда, так как это единственный препарат, к которому до сих пор не выявлена устойчивость НР-инфекции [25].** Данные схемы не являются окончательными: по мере дальнейшего изучения проблемы хронического хеликобактериоза схемы безусловно будут усовершенствоваться, однако принцип стадийного подхода останется ведущим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подытожив всё выше сказанное, можно объяснить те противоречия, на которые ссылаются противники роли НР-инфекции в процессе язвообразования, и те закономерности, на которые ссылаются сторонники роли НР при формировании ЯБ, и те необъяснимые, но общеизвестные факты:

1) ЯБ развивается только у 1 из 8 инфицированных, так как не у всех НР-инфицированных имеются все элементы для формирования механизма язвообразования;

2) органосохраняющие операции ведут в большинстве наблюдений к ликвидации язвы, не оказывая существенного влияния на колонизацию слизистой желудка и 12-ти перстной кишки, так как при искусственном изменении анатомии данной зоны изменяется диаметр отверстия между желудком и 12-ти перстной кишкой (диаметр становится больше), что ведёт к снижению плотности аммиака, и, следовательно, уменьшается риск нового язвообразования, при этом, естественно, концентрация и топография расселения НР не изменится. При резекции желудка дополнительно происходит уменьшение площади слизистой желудка, а при наличии дуоденогастрального рефлюкса активные формы НР определяются только по малой кривизне в верхней трети тела желудка, что уменьшает суммарную бактериальную массу [47];

3) применение современных мощных антисекреторных препаратов (H_2 – гистаминоблокаторов и др.) даёт очень высокий язвозаживляющий эффект, несмотря на сохранение НР в слизистой желудка и 12-ти перстной кишки, так как антисекреторные препараты либо частично блокируют выработку кислотности, выполняя за НР его работу, что приводит к уменьшению необходимости производить бактерией аммиак, и, следовательно, к уменьшению концентрации ОА, при этом улучшая микроциркуляцию в зоне поражения (H_2 – гистаминоблокаторы), либо почти полностью блокируют выработку НСІ, вынуждая НР перейти в коккообразную форму, которая не продуцирует уреазу, и, следовательно, не способствует образованию аммиака (в том числе и ОА), при этом сдвигая потенциал действия гастрина в сторону трофики (ИПП), однако при этом отмечается высокая частота ранних рецидивов язв (симптом «рикошета»), что больше характерно для H_2 – гистаминоблокаторов, и феномен «отдачи», что характерно для ИПП [12, 34, 43, 201, 403, 488, 496];

4) ЯБ (особенно дуоденальной локализации) болеют преимущественно мужчины, в то время как частота колонизации слизистой желуд-

ка и двенадцатиперстной кишки с полом не связана, так как в основном физическим трудом занимаются мужчины, что формирует чаще всего у них эффект «кузнечных мехов» как элемент механизма язвообразования. Кроме того, чаще курят мужчины (в Украине на сегодняшний день курит каждый второй мужчина и каждая пятая женщина), что повышает в полости желудка концентрацию аммиака, о чём было сказано выше [5, 34, 162];

5) ЯБ имеет полициклическое течение, причём язвы заживают при лечении, без лечения и даже вопреки лечению, несмотря на персистенцию НР в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, так как имеется цикличность достижения уровня бактериальной массы, и, следовательно, высокого уровня ОА, а именно – в периоды активного митоза: весной – в виду постзимнего авитаминоза организма и снижения лизосомальной активности желудочного сока [347], осенью – в виду дисгормоноза организма (изменение уровня мелатонина из-за изменения продолжительности временного фактора дня и ночи, что приводит к ухудшению состояния иммунной и антиоксидантной систем, а также ухудшает пролиферативные и цитопротективные свойства слизистой органов ЖКТ), а также адаптации к новому ритму жизни – к работе, к обучению в различных учебных заведениях, к режиму в детских дошкольных заведениях после летних отпусков и каникул [199, 200, 201, 254, 258]. Однако нужно отметить, что типичная картина обострений относительно времени года (дважды в год, весна – осень) прослеживается всё меньше [87, 203]. Снижение уровня бактериальной массы, и, следовательно уровня ОА, зависит: 1) от качества эрадикации; 2) от уровня активных форм НР после воздействия на них желчи и сока поджелудочной железы при дуоденогастральном рефлюксе, который часто формируется при реактивном панкреатите на 7-14 день от начала обострения ХГ типа В [34, 36, 106]. Важно отметить, что, нейтрализуя и блокируя выработку соляной кислоты желудочного сока, НР-инфекция уже сама может провоцировать гипергастринемию (подтверждается «феноменом отдачи»), и, в какой-то степени, сама усиливать трофические свойства гастрина, что может привести к самозаживлению язв [21, 317, 488, 496];

6) утверждение, что гиперсекреция соляной кислоты и пепсина может вызвать образование язвы (что, с нашей точки зрения, является неверным) и при отсутствии НР, связано, с нашей точки, с некачественным тестированием на НР-инфекцию, так как часто тестируют только одним методом, а если метод инвазивный – только в одной зоне, в то время как каждый метод имеет свои критерии достоверности, учитывая

стадийность и фазовость развития ХГ типа В [27, 34, 93, 312, 315, 326]. Кроме того, надо учитывать и формирование язв за счёт аммиака, который образуется вне желудка;

7) изложенные нами данные по формированию механизмов язвообразования (повреждение слизистой гастродуоденальной зоны в месте максимальной концентрации аммиака, основным поставщиком которого в желудке является НР-инфекция) объясняет одиночность язвенного дефекта и роль НР в этом процессе;

8) те же данные по механизму язвообразования объясняют высокую частоту инфицированности больных с ЯБ (НР – основной поставщик аммиака);

9) те же данные по механизму язвообразования объясняют, почему ЯБ в группе НР-инфицированных развивается значительно чаще, чем в группе неинфицированных (НР – основной поставщик аммиака, концентрация которого зависит от уровня бактериальной массы, которая меняется);

10) при эрадикации НР наблюдается значительное снижение частоты рецидивов язвы, так как с поверхности желудка удаляется основной поставщик аммиака – НР-инфекция;

11) различные показатели кислотности у больных с ЯБ обусловлены тем, что кислотно-пептический фактор не является фактором повреждения, а различный уровень кислотности является лишь отражением стадии и фазы развития ХГ типа В [34];

12) особенность формирования ЯБЖ в теле желудка (медиагастральные язвы) обусловлена особенностью концентрации и топографии расселения НР-инфекции на слизистой желудка, а также специфичностью механизма, формирующего повышенную концентрацию аммиака в месте повреждения. Наличие «внутриклеточного депо» НР-инфекции по малой кривизне в теле желудка является гарантом нового рецидива заболевания, а применение ИПП в такой ситуации может спровоцировать онкопатологию [24, 403].

13) чувство изжоги является проявлением сброса аммиака через кардиальный жом, и оно зависит от давления и концентрации аммиака в полости желудка, а не от уровня кислотности.

Что касается одного из главных положений теории «протекшей крыши» - формирования очагов метаплазии слизистой по желудочному типу в 12-ти перстной кишке и поселения на ней НР-инфекции с дальнейшим формированием язвенного дефекта, то по нашим данным (ре-

зультаты 313-х исследований) ни при эрозивно-язвенных поражениях, ни при отсутствии таковых на слизистой 12-ти перстной кишки ни метаплазии, ни активных форм НР в 100% случаев обнаружено не было. С точки зрения положений теории «едкого щелочного плевка» этот факт имеет логическое объяснение: фактор повреждения – капля концентрированного гидроксида аммония – формируется в луковице 12-ти перстной кишки вследствие механизма, изложенного выше, в то время как поставщик аммиака – НР-инфекция – может находиться в отдалении от места повреждения. Наличие у 13-ти (4,1%) пациентов ложно положительной реакции на уреазную активность при отсутствии активных форм НР на слизистой 12-ти перстной кишки обусловлено тем, что у всех этих пациентов отмечается уровень кислотности, соответствующий гиперацидности выраженной тотальной (у 10-ти (3,1%)) и субтотальной (у 3-х (1%)). При резком закислении просвета 12-ти перстной кишки, с нашей точки зрения, включаются компенсаторные механизмы нейтрализации – усиливается секреция бруннеровых желез [207]. При проведении теста на уреазную активность бруннеровы железы в биоптатах слизистой, помещённых в среду Закса, продолжают продуцировать щелочной секрет, который меняет цвет реактива. Отсутствие участия в этом процессе аммиака подтверждается отсутствием изменения цвета лакмусовой бумаги, оставленной под пробками, которыми плотно закупоривались пробирки [301].

В заключении можно с уверенностью сказать, что успех в борьбе с НР-инфекцией напрямую зависит от уровня знаний по этиологии и патогенезу хронического хеликобактериоза, так как именно взгляды на этиологию и патогенез становятся основой при создании как новых антихеликобактерных лекарственных средств, так и схем лечения.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулаев Дж. С. Опыт хирургического лечения язвенной болезни желудка // Хирургия. - 1999. - № 8. - С.8-11.
 2. Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной терапии // Педиатрия. - 2002. - № 2 (приложение). - С.21-22.
 3. Абрагамович Є.(О) С., Абрагамович О.О. Ентерохромафінно-серотонінова система і хелікобактерна інфекція в механізмах стадійного розвитку виразкової хвороби // Врачебное дело. - 1998. - № 8. - С.73-78.
 4. Авраменко А.А. Влияние курения на уровень кислотности и степень обсеменения слизистой оболочки желудка *H.pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врачебное дело. – 2003. - № 7. - С.61-63.
 5. Авраменко А.О. Вплив деяких екзогенних і ендогенних факторів на рівень кислотності і ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*// Одеський медичний журнал. - 1998. - № 6. - С.54-56.
 6. Авраменко А.О. Вплив нітратів у кавунах на життєдіяльність НР-інфекції // Науково-методичний журнал «Наукові праці». – 2002. – Т. 21(8). – С. 106-108.
 7. Авраменко А.О. Випадок виразкоутворення у моряка торговельного флоту, спровокований попаданням сечовини з вантажного приміщення у систему питної води // Вісник морської медицини. - 2002. - № 3. - С.3-4.
 8. Авраменко А.О. Випадок прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка на фоні неконтрольованого приймання антисекреторних препаратів// Одеський медичний журнал. - 2002. - № 5. - С.90.
 9. Авраменко А.А. Выявление пилорического хеликобактериоза у призывников // Украинско-американский конгресс по эндоскопической хирургии. – Одесса, 6-7 июня 1997г. – С.82-83.
 10. Авраменко А.О. До питання про строки загоєння виразок у ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС, страждаючих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // «Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині» (додаток до «Одеського медичного журналу». – Одеса:Чорномор'я, 1999. – С.229-230.
 11. Авраменко А.О. До питання про строки інфікування НР-інфекцією моряків торговельного флоту // Вісник морської медицини. – 2002. - № 2. – С.8-11.
-

12. Авраменко А.А. К вопросу о влиянии различных факторов на формирование коккообразных (неактивных) форм хеликобактерной инфекции // Гастроэнтерология (міжвідомчий збірник). – 2006. - випуск 37. – С. 49-54.

13. Авраменко А.А. К вопросу о выборе методов тестирования на хеликобактерную инфекцию детей, страдающих аллергией, и подростков // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2003. – № 2/2. – С.843-844.

14. Авраменко А.А. К вопросу о выявляемости хеликобактерной инфекции у матерей, имеющих детей дошкольного возраста, которые страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції « Здорова дитина: здоровій дитині – здорове середовище». - Чернівці, 30 вересня- 1 жовтня 2004 р. – С. 64-65.

15. Авраменко А.А. К вопросу о механизмах возникновения боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в фазу обострения // Гастроэнтерология (міжвідомчий збірник). – 2007. - випуск 39. – С. 157-162.

16. Авраменко А.А. К вопросу о механизме заживления язвенных дефектов при язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, при применении ингибиторов «протоновой помпы»// Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 10-12.

17. Авраменко А.А. К вопросу о необходимости тестирования на хеликобактерную инфекцию детей, воспитывающихся в условиях интернатных учреждений // Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні аспекти охорони здоров'я дітей – сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування». - Харків, 29-30 жовтня 2003 р. – С.25-27.

18. Авраменко А.А. К вопросу о скорости нарастания концентрации хеликобактерной инфекции на слизистой желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2006. - № 3. –С.22-23.

19. Авраменко А.О. Напівпровідниковий інфрачервоний частотний лазер у комплексному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Одеський медичний журнал. – 1998. - № 3. – С.49-51.

20. Авраменко А.А. Патофизиология хронического гастрита типа В (лекция)// Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 3. – С. 200-205.

21. Авраменко А.О. Роль хеликобактерної інфекції в етіології і патогенезі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд.медич.наук.– Од.,2001.–16 с.

22. Авраменко А.А. Семейная медицина как ведущая форма медицины в борьбе с хеликобактерной инфекцией // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції « Сучасний стан та перспективи розвитку соціальної медицини та організації охорони здоров'я: напрямки та шляхи реформування системи охорони здоров'я»(до 80-тирічного ювілею кафедри Соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я ОДМУ). – Одеса, 18-19 вересня 2003 р. – С.140-142.

23. Авраменко А.А. Топографическое различие локализации язвенных дефектов при язвенной болезни как отражение стадийности развития хронического гастрита типа В // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 409-410.

24. Авраменко А.А., Безносенко П.В., Смоляков С.Н., Высоцкий О.В. 18 случаев рака желудка, развившегося на фоне приёма препаратов – блокаторов „протоновой помпы» // Тези доповідей X I- го з'їзду онкологів України. – Судак, АР Крим, 29 травня – 02 червня 2006 р. – С. 124.

25. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Влияние антисекреторных препаратов на качество эрадикации НР-инфекции препаратом Де-нол // Український медичний альманах. – 2002. - № 2. – С.12-14).

26. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Влияние применения препаратов антисекреторного действия на стадийность хронического гастрита типа В // конференция «Лекарства – человеку». – 2002. - Том XVIII, № 1. - С.37-41.

27. Авраменко А.О., Гоженко А.І. Вплив термінів загострення на виявлення НР-інфекції при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, № 4. – С.6-7.

28. Авраменко А.О., Гоженко А.І. // До питання про наявність активних форм гелікобактерної інфекції у ротовій порожнині як чинника формування орально-орального шляху передачі // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 3. – С.82-83.

29. Авраменко А.А., Гоженко А.И. К вопросу о качестве эрадикации хеликобактерной инфекции при применении современных схем лечения // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. - № 2. – С.73-75.

30. Авраменко А.О., Гоженко А.І. Менопауза як чинник, провокуючий загострення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Вісник наукових досліджень. – 2003.- № 1. – С. 130-131.

31. Авраменко А.О., Гоженко А.І. Порушення мікроциркуляції у слизовій шлунку як чинник формування кровотеч з гігантських виразок // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, № 2. – С.22-23.

32. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Семейные очаги хеликобактериоза как отражение стадийности развития хронического гастрита типа В // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. - № 2/1. – С.434-435.

33. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактерная инфекция и буккальный эпителий // Вісник стоматології. – 2002. - № 4. – С.2-3.

34. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. – Одесса, 2004г. – 324 с.

35. Авраменко А.О., Гоженко Н.Ф., Гоженко А.І. До питання про терміни інфікування гелікобактерною інфекцією осіб чоловічої статі при проходженні військової служби // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 4. – С.88-89.

36. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Короленко Р.Н. Влияние длительности обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на сроки формирования реактивного холецистопанкреатита // Клінічна та експеримент. патологія. – 2003. – Т. І І. - № 1. – С.2-4.

37. Авраменко А.А.,Гоженко А.И., Короленко Р.Н. Оперативные вмешательства как фактор, провоцирующий процесс язвообразования у больных хроническим гастритом типа В // Лікарська справа. - 2003. - № 8. – С. 100-101.

38. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Немировская Э.С., Садовник Е.В. Организация тестирования на НР-инфекцию всех членов семьи как форма борьбы с семейными очагами хеликобактериоза //Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Наука і практика - сімейній медицині»,м.Харьків,19-20 червня 2003р. – С.86-87.

39. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Садовник Е.В. К вопросу о влиянии длительного психоэмоционального стресса на уровень обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у преподавателей, страдающих хроническим гастритом типа В // Матеріали Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів, клінічних ординаторів « Стрес, шок, термінальні стани» -Донецьк,16-17 жовтня 2003 р. – С.9.

40. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Садовник Е.В. К вопросу о степени обсеменения слизистой желудка хеликобактерной инфекцией у женщин, страдающих хроническим гастритом типа В, в период менопаузы // Матеріали науково-практична конференція з міжнародною участю «Менопауза: гормони і мозок, психіка і соматика». – Івано-Франківськ,26-27 червня 2003р. – С.3.

41. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Садовник Е.В. Контроль за санацией НР-инфекции как фактор, повышающий эффективность санаторно-го этапа реабилитации при хроническом гастрите // ІІІ республикан-

ский конгресс курортологов и физиотерапевтов « Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии », - Евпатория, 24-25 апреля 2003г.-С.18.

42. Авраменко А.О., Гоженко А.І., Садовник Є.В. Роль концентрації НР-інфекції у формуванні симптому «печії» у хворих на хронічний гастрит типу В // Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті Л.В. Громашевського «Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб». – Київ, 2002. – С.302-304.

43. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Смоляков С.Н. Роль НР-инфекции в происхождении синдрома «крикошета» (отмены) у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, получавших лечение H2 –гистаминовых рецепторов // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. - № 1. – С.99-101.

44. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Смоляков С.Н. НР-инфекция как фактор, влияющий на продолжительность жизни // 2-га науково-практична конференція з міжнародною участю «Прискорене старіння та шляхи його профілактики». – Одеса, 18-19 жовтня 2001 р. – С.185.

45. Авраменко А.О., Гоженко А.І., Чеботарьов О.П. Патолофізіологічне обґрунтування методик лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, асоційованих з НР-інфекцією // симпозиум «Патолофізіологія гомеостазу», «Фізіологічний журнал». – 2002.- Т.48, № 4. – С.115.

46. Авраменко А.О., Гоженко А.І., Чеботарьов О.П., Садовник Є.В. Своєчасне виявлення і лікування хронічного гастриту типу В у батьків як метод профілактики розвитку хронічного гелікобактеріозу у дітей // науково-практична конференція «Профілактика та реабілітація найбільш поширених захворювань у дітей та удосконалення їх диспансеризації». - Київ, 26-27 листопада 2002 р. - «Педіатрія, акушерство та гінекологія». – 2003. - № 1. - С.74.

47. Авраменко А.А., Короленко Р.Н. К вопросу о выявлении и степени обсеменения слизистой культи желудка хеликобактерной инфекцией после резекции по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вісник морської медицини. – 2003. - № 2. – С.4-6.

48. Авраменко А.О., Короленко Р.Н., Садовник Є.В. Вплив дуоденогастрального рефлюксу на показники внутрішньошлункової рН-метрії у хворих на хронічний гастрит типу В // Одеський медичний журнал. – 2004. - № 2. – С. 94-96.

49. Авраменко А.О., Макулькін Р.Ф., Даниленко А.І. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез виразкової хвороби // «Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині» (додаток до «Одеського медичного журналу». – Одеса: Чорномор'я, 1999. – С.133-137.

50. Авраменко А.А., Немировская Э.С., Короленко Р.Н. Выявляемость патологии желудочно-кишечного тракта у детей и подростков при комплексном обследовании // Научный практический симпозиум с международным участием «Медицинская реабилитация в педиатрии», - Евпатория, 10-11 сентября 2003 г.- С.27-28.

51. Авраменко А.А., Немировская Э.С., Короленко Р.Н. Хронический гастрит типа В как фактор, способствующий развитию вирусного гепатита А // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии». Харьков, 11-12 марта 2003г. – С.13-15.

52. Авраменко А.А., Петрашенко Н.П., Жуков В.А. К вопросу о концентрации «остаточного» аммиака в полости желудка у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки в разные фазы патологического процесса // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2006. - №3 (5). – С. 86-89.

53. Авраменко А.А., Садовник Е.В. К вопросу о необходимости тестирования на НР-инфекцию юношей призывного возраста //Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні проблеми організації медичного забезпечення дітей та підлітків». – Харків, 27-28 листопада 2002р.- С.25-26.

54. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П. Атрофия слизистой антрального отдела желудка как следствие применения омепразола // Матеріали науково-практичної конференції «Нове в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань органів травлення», м. Київ, 10-12 вересня 2003р. (збірка «Злоякісні новоутворення» (вип. 6). - С.8-9.

55. Авраменко А.О., Чеботарьов О.П. Механізми взаємозв'язку обміненія слизової гастродуоденальної зони НР-інфекцією і рівня кислотності шлункового соку у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Вісник морської медицини. – 2000. - № 1. – С.60-63.

56. Авраменко А.О., Чеботарьов О.П., Вара В.Т. та інш. До питання про виникнення жовтого окрасу фібрину, який прикриває виразку при виразковій хворобі 12-ти палої кишки // Шпитальна хірургія. – 2005. - № 3. – С. 117-119.

57. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П., Немировская Э.С. Частота выявления НР-инфекции у больных с хронической гастродуоденальной патологией // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2000. - № 2. –С.36.

58. Авраменко А.А., Чеботарёв А.П., Смоляков С.Н. К вопросу о

степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией при язвенной болезни 12-ти перстной кишки, осложнённой кровотечением // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. - 2001. - № 1. – С.35-36.

59. Агаджанян Н.А., Тель Л.З., Циркин В.И. и др. Физиология человека. – М.: Медицинская книга, 2003. – 528 с.

60. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И. и др.. Патологическая физиология. – М.: Триада-Х, 2000. – 574 с.

61. Акимов В.П. К методике хирургической коррекции демпинг-синдрома после резекции желудка // Вестник хирургии. – 2005. - Т. 164, № 1. – С.100-101.

62. Алебастров А.П., Бутов М.А. Возможности альтернативной немедикаментозной терапии язвенной болезни желудка // Клиническая медицина. – 2005. - № 11. – С. 69-71.

63. Алекберадзе А.В., Липницкий Е.М. Эндоскопический гемостаз у больных с кровоточащей пептической язвой // Хирургия. – 2004. - № 6. – С. 63-66.

64. Алексеева А.В., Муравьев Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Терапевтический архив. – 2000. - № 5. – С.25-28.

65. Артамонов В.Е., Машаров А.А., Городецкий В.В., Верткин А.Л. Переносимость и безопасность антихеликобактерных препаратов при лечении язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2001. - № 2. – С.53-57.

66. Аруин Л.И. Helicobacter (Campylobacter) pylori в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Архив патологии. – 1990. – Т. 52., № 10. – С.3-8.

67. Аруин Л.И. Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе язвенной болезни// Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Нижний Новгород, 1998. – С.6-11.

68. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Российский журнал. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т.8, № 2. – С.6-11.

69. Аруин Л.И. Helicobacter pylori и хронизация гастродуоденальных язв // Клиническая медицина. – 2000. - № 3. – С.60-64.

70. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362с.

71. Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Helicobacter pylori // Клиническая медицина. – 2000. - № 10. – С.62-68.

72. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г., Мкртчян В.А., Гаспарян А.А. Патогенетическое обоснование иммунофармакотерапии при хроническом гастрите и язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2000. - № 2. – С.52-54.

73. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т.65, № 35. – С.73-80.

74. Асинова М.І. Хронічні гастрити і медикаментозна терапія // Журнал практичного лікаря. – 2000. - № 3. – С.22-23.

75. Афендулов С.А., Журавлёв Г.Ю., Смирнов А.Д., и др. Превентивное хирургическое лечение язвенной болезни // Вестник хирургии. – 2006. - № 3. – С. 18-23.

76. Афендулов С.А., Журавлёв Г.Ю., Смирнов А.Д., и др. Стратегия хирургического лечения язвенной болезни // Хирургия. – 2006. - № 5. – С.26-30.

77. Бабак О.Я., Фадеенко Б.Д. Helicobacter pylori: досягнення, проблеми, стратегія боротьби на Україні. – К., вид АМН., 1997. – 42 с.

78. Бабак О.Я., Фадеенко Б.Д., Соломенцева Т.А. Резистентность Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам // Клиническая антибиотикотерапия. – 1999. - № 2. – С.29-31.

79. Балалыкин А.С., Корнилов Ю.М. Опухоли желудка / В книге «Руководство по клинической эндоскопии» (под редакцией Савельева В.С.). – М.: Медицина, 1985. - 544 с.

80. Батрак Н.И., Новицкий В.В., Салата А.Э. Опыт лабораторной диагностики пилорического хеликобактериоза // Военно-медицинский журнал. – 1993. - № 5. – С.43-44.

81. Бачев И.И. Риск осложнения гастродуоденальной язвы острым кровотечением // Терапевтический архив. – 1991. - № 2. – С.12-13.

82. Бережной Р.В., Смесин Я.С., Тамилин В.В. и др. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений. – М.: Медицина, 1980. – 414 с.

83. Богоявленский В.Ф., Богоявленский И.Ф. Острые отравления (диагностика и доврачебная помощь). – С.-Петербург, «Гиппократ», 1999. – 158 с.

84. Бойко В.В. Некоторые аспекты хирургической доктрины при язвенной болезни желудка // Клінічна хірургія. – 2001. - №6. – С.19-24.

85. Братусь В.Д., Фомин П.Д., Утратин Г.А. и др. Экстренная диагностика и хирургическое лечение острых желудочных кровотечений при синдроме Маллори- Вейса // Вестник хирургии. – 1986. - № 7. – С. 26-29.

86. Буглак Н.П., Григоренко Е.И., Дударь Л.В. Применение даларгина для лечения рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в амбулаторных условиях // Врачебное дело. – 1994. - № 7 – 8. – С.121 – 123.

87. Буглак Н.П., Костюкова Е.А., Асанова Л.К. и др. Эндоназальный электрофорез даларгина в терапии множественных и гигантских язв двенадцатиперстной кишки // Врачебное дело. – 2003. - № 8. – С. 102 – 103.

88. Булгаков С.А. Лосек (омепразол) – новое лекарственное средство для лечения язвенной болезни и гиперацидных состояний // Клиническая медицина. – 1995. - № 5. – С.11-16.

89. Булгаков Г.А., Дивилин В.Я., Страдымов А.А. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. – 2002. - № 11. – С.24-26.

90. Булгаков Г.А., Кубышкин В.А. Современные проблемы хирургического лечения неосложнённой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2001. - № 5. – С.31-35.

91. Бутов М.А., Луняков А.С., Кузнецов П.С. и др. Синдром дезадаптации у больных язвенной болезнью // Лечащий врач. - 1998. - № 1. – С. 100-101.

92. Буторов И.В., Николенко И.А., Буторов С.И. Эффективность галавита у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2005. - № 8. – С. 72-75.

93. Буторов И.В., Осояну Ю.П., Максимов В.В. и др. Медицинская, социальная и экономическая эффективность лечения больных язвенной болезнью в условиях дневного стационара // Клиническая медицина. – 2006. - № 1. – С. 53 – 56.

94. Варламова Т.М. Гастроинтестинальные гормоны в норме и при беременности // Терапевтический архив. – 1996. - № 2. – С.72-75.

95. Василюк В.В., Бондар Я.Я., Кипчак В.О. та інш. Ендоскопічні і морфологічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічний гастродуоденіт, виразкову хворобу // Шпитальна хірургія. – 2005. - № 3. – С. 76-78.

96. Ватлин А.В., Барванян Г.М., Пиникер Л.А. и др. Снижение компенсаторных возможностей интраорганный кровотока желудка у больного с хронической ишемией // Вестник хирургии. – 2006. - № 2. – С. 104-105.

97. Вахрушев Я.М., Ефремова Л.И., Белова Е.В. и др. Сравнительная характеристика течения язвенной болезни в различные возрастные периоды // Терапевтический архив. – 2004. - № 2. – С. 15-18.

98. Вахрушев Я.М., Шкатова Е.Ю. Оценка терапевтической эффек-

тивності поєднаного застосування низькоінтенсивного лазерного випромінювання і актовегіна при важко рубцюючих язвах шлунка і дванадцятипалої кишки // Терапевтичний архів. – 2003. - № 9. – С. 86-89.

99. Вдовиченко В.І., Данилейченко В.В., Федечко Й.М. та ін. Кларитроміцин у сучасних схемах ерадикації хелікобактерної інфекції у хворих на виразкову хворобу // Врacheбное дело. – 2001. - № 1. – С.109-111.

100. Велигоцкий Н.Н., Трушин А.С., Тимченко К.Т. Современные аспекты оценки защитных систем желудка при рецидиве язвенной болезни // Клінічна хірургія. – 1996. - № 2-3. – С.15.

101. Вертелкин В.А., Голофеевский В.Ю., Стефанюк Н.Ф. Криогенный способ формирования экспериментальной язвы желудка // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1987. - № 2. – С.77-78.

102. Верткин А.Л., Артамонов В.Е., Городецкий В.В. Антихеликобактерная терапия и её нежелательные эффекты // Международный медицинский журнал. – 2000. - №2. – С.28-30.

103. Верткин А.Л., Машарова А.А. Лечение язвенной болезни в современной клинике // Лечащий врач. – 2000. - № 8. – С.14-19.

104. Викторов А.Н., Передерий В.Г., Щербак А.В. Поражение пищеварительного канала в результате приёма лекарственных средств // Врacheбное дело. – 1991. - № 10. – С. 9-16.

105. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе // Педиатрия. – 2006. - №1. – С. 95-102.

106. Волков В.С., Колесникова И.Ю. Дуоденогастральный рефлюкс: спорные и нерешённые вопросы // Клиническая медицина. – 2005. - № 4. – С. 73-75.

107. Гоженко А.І., Авраменко А.О. Вплив стадії розвитку хронічного гастриту типу В на ефективність блокувачів «протонної помпи» // Буковинський медичний вісник. – 2002. - № 3. – С.33-34.

108. Гоженко А.І., Авраменко А.О. Виразкова хвороба: етіологія і патогенез // Досягнення біології та медицини. – 2004. - № 1 (3). – С. 108-111.

109. Гоженко А.І., Авраменко А.О. До питання про взаємовідношення НР-інфекції та кислотного-пептичного чинника при різних стадіях і періодах виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Буковинський медичний вісник. – 2003. - № 2. – С. 43-48.

110. Гоженко А.І., Авраменко А.А., Садовник Е.К. Роль НР-інфекції

в этиологии язвенной болезни // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2002. - № 3. – С.138-140.

111. Гоженко А.И., Авраменко А.А., Смоляков С.Н. Особенности этиологии и патогенеза экспериментальных иммобилизационных язв у крыс // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2001. – Т.137, часть 3. – С.17-21.

112. Голованова К.С., Кравцова Т.Ю., Высокова О.Л. Влияние папаверина бромида на моторику желудочно-кишечного тракта и вегетативную дисфункцию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2003. - № 8. – С. 31-35.

113. Гомазков О.А. Фундаментальные и прикладные проблемы современного исследования регуляторных пептидов // Вестник РАМН. – 1995. - № 2. – С.10-12.

114. Гомоляко І.В., Бурій О.Н., Рижій Л.М. та ін. Особливості ерадикації *Helicobacter pylori* при потрійній терапії // Український хімотерапевтичний журнал. – 2001. - № 2. – С. 40-42.

115. Гончар М.Г., Нейко В.Є., Кучірка Я.М. Сучасні аспекти етіопатогенезу виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, № 3. – С.116-119.

116. Горизонтова М.П., Комиссарова Н.В., Чернух А.М. Участие калликреин – кининовой системы в нарушении микроциркуляции при иммобилизационном стрессе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. - № 1. – С.7-10.

117. Горшков Б.А. О кислотно-пептической агрессии при язвах разной локализации // Клиническая медицина. – 1996. - № 2. – С. 75-76.

118. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. – 2004. - № 5. – С. 46-51.

119. Григорьев П.Я., Исаков В.А. Синтетический аналог простагландина E2 (энпростил) в лечении язвенной болезни // Советская медицина. – 1991. - № 3.–С.39 – 43.

120. Григорьев П.Я., Гриценко И.И., Яковенко Э.П., Сиротенко А.С. Диагностика и лечение хронических болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Днепропетровск: Цко ИМА-пресс, 1995. – 190 с.

121. Григорьев П.Я., Исаков В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Вестник АМН СССР. – 1990. - № 3. – С.60-63.

-
122. Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. и др. Причины возникновения и тактика лечения послеоперационных рецидивов язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1990. - № 1. – С.136-144.
123. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1996. – 515 с.
124. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. и др. Тридцатилетний опыт лечения больных язвенной болезнью // Клиническая медицина. – 1999. - № 9. – С.45-50.
125. Гринберг А.А., Шаповальянц С.Г., Мударисов Р.Р. Видеолaparоскопическое ушивание перфоративных дуоденальных язв // Хирургия. – 2000. - № 5. – С.4-6.
126. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // Терапевтический архив. – 2002. - № 2. – С.24-27.
127. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж. и др. Фармакотерапия язвенной болезни, не ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. – 2002. - № 10. – С.44-46.
128. Грубнік В.В., Грубнік Ю.В., Четверіков С.Г., Мельниченко Ю.А. Новий підхід до лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // «Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині (додаток до «Одеського медичного журналу»». – 1999. – С.245-246.
129. Губергріц Н.Б., Скопиченко С.В. Практична панкреатологія. – Донецьк.: ЛЕБІДЬ, 2007. – 244 с.
130. Гурин Н.Н., Логунов К.В. Проблемы современной хирургии язвенной болезни желудка // Вестник хирургии. – 1997. – Т.156, № 3. – С.101-105.
131. Гурин Н.Н., Логунов К.В. Медикаментозные язвы желудка – взгляды последних лет // Терапевтический архив. – 1998. - № 8. – С.84-86.
132. Гусейнадзе М.Г. Оценка качества жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 2006. - № 2. – С. 38 – 42
133. Дегтярёва И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь. – К.:Здоров'я, 1996.– 334 с.
134. Дегтярёва Л.В., Хоминская М.Б., Серов А.В. Изменения внутриорганных кровеносных сосудов желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни // Врачебное дело. – 1991. – № 2. – С. 31-34.
135. Дейч М.Е. Техническая газодинамика. – М.: Энергия, 1974. – 592 с.
-

136. Демидов В.М. Роль нейропептидов у патології органів травного тракту на прикладі виразкової хвороби // Досягнення біології та медицини. – 2003. - № 1. – С.96-104.

137. Дземан М.І., Свінцицький А.С.,Зубрицький О.С. Динаміка загальноадаптивних реакцій організму при лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у військових постійного складу // Врачебное дело. – 2001. - № 4. – С.182-185.

138. Дзяк Г.В., Залевський В.І., Степанов Ю.М. Функціональні захворювання кишечника. – Дніпропетровськ: ПП «Ліра ЛТД», 2004. – 200 с.

139. Домарадский И.В., Исаков В.А. Helicobacter pylori и его роль в патологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2000. - № 4. – С.113-117.

140. Дударь Л.В. Микрофлора слизистой оболочки желудка и её роль в развитии рецидивов язвенной болезни // Врачебное дело. – 1995. - № 1-2. – С.116-117.

141. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С., Кузнецов Н.С. и др. Спорные и нерешённые вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Хирургия. -2005. - № 9. – С.19-24.

142. Емельянов А.В., Краснощёкова О.И., Тренделева Т.Е. Терапевтические возможности глюкокортикоидов для интраназального введения у больных аллергическим ринитом // Терапевтический архив. – 2003. - № 3. – С. 80 – 83.

143. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

144. Ефименко Н.А., Лысенко М.В., Асташов В.Л. Кровотечение из хронических гастродуоденальных язв: современные взгляды и перспективы лечения // Хирургия. – 2004. - № 3. – С. 56-60.

145. Жамгоцев Г.Г., Предтеченский М.Б. Медицинская помощь пораженным сильнодействующими ядовитыми веществами (СДЯВ). – М.: Медицина, 1993. – 207с.

146. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Гибадулин Н.В. и др. Выбор хирургической тактики при гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Вестник хирургии. – 2001. - № 2. – С.18-21.

147. Жерлов Г.К., Кудяков Л.А., Кошель А.П. и др. Способ селективной проксимальной ваготомии // Хирургия. – 2003. - № 6. – С.42-46.

148. Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Радзивил Т.Т. и др. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, Helicobacter pylori и секреторный иммуноглобулин А до и после операции // Клиническая медицина. – 2001. - № 1. – С.55-57.

149. Загускин С.Л., Борисов В.А. Биоуправляемая хронофизиотерапия при травмах и гастроэнтерологических заболеваниях // Вестник РАМН. – 2000. - № 8. – С.49-52.

150. Зайко Н.Н., Быць Ю.В. Патологическая физиология. – К.:Логос, 1996.– 644 с.

151. Зайцев В.Г., Бойко В.В., Пеев Б.И. Выбор способа хирургического вмешательства у больных с кровоточащей пилоробульбарной язвой с учётом хеликобактериоза желудка // Клінічна хірургія. – 1995. - № 9-10. – С.10-12.

152. Зайцев В.Т., Бойко В.В., Тарабан И.А. и др. Влияние ваготомии на кровотоки в поджелудочной железе при хирургическом лечении кровоточащей гастродуоденальной язвы // Клінічна хірургія. – 2001. - № 1. – С.5-8.

153. Закомерный А.Г., Паламарчук С.И., Бородачёв С.М. Распространённость язвенной болезни у детей // Здравоохранение Российской Федерации. – 1992. - № 9. – С.15-16.

154. Запорожан В.Н., Грубник В.В., Саенко В.Ф., Ничитайло М.Е. Видео-эндоскопические операции в хирургии и гинекологии. – К.:Здоров'я, 1999. –304 с.

155. Запрудин А.М. Кровотечения у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Педиатрия. – 1997. - № 1. – С.14-19.

156. Заридзе Д.Г., Пето Р. Курение и здоровье (материалы МАИР). – М.: Медицина, 1989. – 383 с.

157. Захаров Ю.В. Судовые установки кондиционирования воздуха и холодильные машины. – Л.: Судостроение, 1972. – 568 с.

158. Зедгенидзе Г.А. Справочник по рентгенологии и радиологии. М.: Медицина., 1972. – 775 с.

159. Зедгенидзе Г.А., Кишковский А.Н., Линденбратен Л.Д., Розенштраух Л.С. и др. Клиническая рентгенорадиология (руководство). Т. 2 : Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения / под редакцией Зедгенидзе Г.А./ АМН СССР. – М.: Медицина, 1983. – 424 с.

160. Зиматкин С.М., Угляница К.Н. Влияние ретаболила на заживление ацетатной язвы 12-ти перстной кишки и пострезекционной раны желудка у крыс // Язвенная болезнь. Клинические и экспериментальные исследования: сборник научных трудов. – Гродно, 1983. – С.33-39.

161. Заявка на винахід № а 2007 08404 «Спосіб лікування прояв хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О.» від 23.07.2007р.

162. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., Гольцшуг П. Ксенобиотики в

сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов // Терапевтический архив. – 2005. - №11. – С. 92-95.

163. Зокиров Н.З. Роль *Helicobacter pylori* в гастродуоденальной патологии детского возраста // Педиатрия. – 1998. - № 1. – С.76-82.

164. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // Педиатрия. – 2005. - № 4. – С. 61-65.

165. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Н. Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы // Болезни органов пищеварения. – 2002. – Т.4, №1. – С.20-24.

166. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Н., Баранская Е.К. и др. (под общей редакцией Ивашкина В.Т.) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей – М.: Литтерра, 2003. – 1046 с.

167. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. - Москва, 1999. – 255 с.

168. Ивашкин В.Т., Положенцев С.Д., Султанов В.К. О патогенной роли *Helicobacter pylori* // Терапевтический архив. – 1993. - №2. – С.11-13.

169. Ивашкин В.Т., Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б. Сравнительная оценка эффективности сукральфата и H₂ – гистаминовых блокаторов при лечении язвенной болезни // Терапевтический архив. – 1989. - № 8. – С. 59 – 62.

170. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарьянц М.Л. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы риска, лечения, профилактика // Клиническая медицина. – 2001. - № 3. – С.4-7.

171. Іващук О.І., Бодяка В.Ю. Особливості архітектоніки судин дванадцятипалої кишки у хворих літнього та старечого віку з гостро кровоточивою дуоденальною виразкою // Шпитальна хірургія. – 2005. - № 3. – С. 47-51.

172. Изачик Ю.А., Корсунский А.А., Миху И.Я. Дисбактериоз кишечника. Медицинская помощь 1993; 2: 58-60.

173. Ильченко А.А., Смотрова И.А., Жуховский В.Г. Выявление пилорических кампилобактеров // Советская медицина. – 1990. - № 4. – С.19-23.

174. Інструкція для медичного застосування препарату «Корзолекс плюс» (Korsolex plus) // Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 125 від 30.03.01.

175. Иоффе И.В. Изменение показателей клеточного иммунитета у больных с множественными язвами желудка и двенадцатиперстной киш-

ки под влиянием хирургического лечения // Клінічна хірургія. – 2004. - № 9. – С. 8 – 9.

176. Иоффе И.В. Эффективность циклоферона и эрбисола в комплексе хирургического лечения множественных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Клінічна хірургія. – 2004. - № 3. – С. 11 – 13.

177. Исаков В.А. Де-Нол (коллоидный субцитрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H.pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. - № 2 (прилож.10). – С.32-35.

178. Исаков В.А. Современная антихеликобактерная терапия // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. - № 1. – С.14-22.

179. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 411 с.

180. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Мостовая С.С. Диагностическая эндоскопия при заболеваниях детского возраста / В книге «Руководство по клинической эндоскопии» (под редакцией Савельева В.С.). – М.: Медицина, 1985. - 544 с.

181. Калинин А.В. Почему Де-Нол остаётся в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*? // Материалы сателлитного симпозиума «Препарат Де-Нол в современной практике гастроэнтеролога и врача-интерниста». – Москва, 24 октября 2000г. – С.4-9.

182. Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути её преодоления. Место Де-нола в современных схемах эрадикационной терапии // Терапевтический архив. – 2001. - № 8. – С.73-75.

183. Калугіна С.М., Купновицька І.Г., Юрків І.Я. Вивчення профілактичного противиразкового ефекту калефлону при підгострих виразках шлунка в експерименті // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 4, № 2. – С. 42-44.

184. Канищев П.А., Беспалова Е.В., Самойлова В.Я. Частота выявления *Sampylobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка // Врачебное дело. – 1990. - № 5. – С.14-15.

185. Капустник В.А., Полякова Л.А. Оксидантный стресс при хроническом воздействии энергомеханических колебательных движений в производственных условиях: профилактика и реабилитация // Врачебное дело. – 2005. - № 7. – С. 75-78.

186. Каратаев А.Е., Наносова В.А. Распространённость, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. - № 4. – С.34-39.

187. Каратаев А.Е., Наносова В.А., Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикостероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями // Терапевтический архив. – 1999. - № 2. – С.26-30.

188. Кирика Н.В., Бодруг Н.И., Буторов И.В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 2004. - № 2. – С. 18-21.

189. Кирика Н.В., Бодруг Н.И., Буторов И.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора ликопида при язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2003. - № 11. – С. 59-62.

190. Кишковский А.Н., Дозорцев В.Ф. К рентгенологическому распознаванию язвенного стеноза двенадцатиперстной кишки // Вестник рентгенологии. – 1974. - № 4. – С.30 – 36.

191. Кишкун А.А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 8. – С.41-46.

192. Клоченко П.Д., Сакевич А.И. Особенности накопления нитратов и нитритов в источниках питьевого назначения // Гигиена и санитария. – 1991. - № 6. – С.17-20.

193. Кляритская И.Л. Эффективность тройной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія. – 2003. - № 2. – С.68-70.

194. Ковалёва Н.Б., Гулина Е.В., Герасимов В.Б. и др. Возможности антихеликобактерной терапии в лечении воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, а также профилактике опухолевых изменений в желудке // Педиатрия. – 2002. - № 2 (приложение). – С.55-59.

195. Колесник П.О., Чопей І.В. Сучасні аспекти проблеми сімейного гелікобактеріозу // Науковий вісник УжДУ. – 1999. - № 7. – С.142-144.

196. Колесникова И.Ю., Беяева Г.С. Качество жизни и вегетативный статус больных язвенной болезнью // Терапевтический архив. – 2005. - № 2. – С.34-38.

197. Комаров Н.В., Маслагин А.С., Комаров Р.Н. Хирургическое лечение больных с осложнениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях районной больницы // Вестник хирургии. – 2001. - № 2. – С.104-106.

-
198. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные стадии течения заболевания // Клиническая медицина. – 1998. - № 3. – С.15-18.
199. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны // Клиническая медицина. – 2003. - № 9. – С. 17-21.
200. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. – 2005. - № 8. – С. 8-12.
201. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др. Мелатонин в норме и патологии. – Москва, 2004. – 308 с.
202. Коркушко О.В., Якименко Д.М. Трансформація шлункової секреції під час фізіологічного старіння людини: секреція, стимульована гістаміном та пентагастріном // Сучасна гастроентерологія. – 2003. - № 3 (13). – С. 34-39.
203. Корнилова Л.С., Жук Е.Г., Никитин Г.А. Процессы цикличности в течении язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2002. - № 10. – С. 39-43.
204. Короткий В.М., Колосович І.В. Фармакотерапевтичні аспекти раннього післяопераційного періоду у хворих з ускладненою гастродуоденальною виразкою // Клінічна хірургія. – 2002. - № 2. – С.15-18.
205. Короткий В.М., Колосович І.В., Шкурко Б.Б. Helicobacter pylori: ендоскопічна діагностика, медикаментозна корекція та вплив на результати хірургічного лікування гастродуоденальної виразки // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2001. – Vol.5; 4; 18-21.
206. Коршунов В.М., Ильченко А.А., Дугашева Л.Г. и др. Влияние ципрофлоксацина на микрофлору желудочно-кишечного тракта в эксперименте и клинике. Журнал микробиологии. 1991; 5: 14-17.
207. Косицкий Г.И. Физиология человека. – М.: «Медицина», 1985. – 544 с.
208. Костинская Н.Е., Галушко Н.А. Применение гомеопатических средств при лечении язвенной болезни // Врачебное дело. – 2002. - № 1. – С. 117-122.
209. Кочетков А.В., Петляков С.И., Девальд В.В. Состояние моторики желудка, по данным гастроимпедансометрии, после стволовой и комбинированной ваготомии при язве двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 2000. - № 2. – С.21-23.
210. Краснов А.Ф., Мовшович Б.Л. Интернология семейного врача //
-

Терапевтический архив. – 1998. - № 1. – С.72-73.

211. Крылов Н.Н., Кузин М.И. К методике оценки результатов операций на желудке // Хирургия. – 2000. - № 2. – С.17-20.

212. Кубышкин В.А., Буриев И.М., Абдулкеримов З.А., Гуревич Л.Е., Кочатков А.В. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы // Хирургия. – 2004. - № 3. – С.4 – 9.

213. Кудрявцева Л.В. Опыт изучения антибиотикорезистентных Российских штаммов *Helicobacter pylori*. Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Нижний Новгород; 1998: 11-14.

214. Кузин М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2001. - № 1. – С.27-32.

215. Кузин Н.М., Кондрашин С.А., Егоров А.В. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Клиническая медицина. – 2002. - № 3. – С.71 – 76.

216. Курбанов Ф.С., Домрачёв С.А., Асадов С.А. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, № 4. – С.17-21.

217. Курыгин А.А., Гайворонский И.В., Мусинов И.М. Локальные и индивидуальные особенности ангиоархитектоники желудка и их значение в проявлении кровотечений // Вестник хирургии. – 2004. – Т.163, № 3. – С. 19-21.

218. Курыгин А.А., Скрыбин О.И. Острые кровотечения пищеварительного тракта: Методическое пособие. – СПб.: ВМедА, 1998. – С.22-26.

219. Кутепов Е.Н., Петрова И.В., Беляева Н.Н. и др. Взаимосвязь в системе окружающая среда - состояние слизистых оболочек - иммунный статус - заболеваемость // Гигиена и санитария. – 1999. - № 5. – С. 6-8.

220. Кутяков М.Г., Хребтов В.А., Аймагамбетов М.Ж. Селективная проксимальная ваготомиа с иссечением язвы двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2000. - № 4. – С.9-12.

221. Лабезник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные наблюдения) // Терапевтический архив. – 2004. - № 2. – С. 83-87.

222. Лапина Т.Л. Российские рекомендации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori*. В кн.: Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. (ред) *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: 1999. 161-174.

223. Левицкий А.П., Зубков О.Б., Макаренко О.А., Гойдик В.С.,

Семанів О.М. Оцінювання проти виразкової дії бальзаму «Біотрит» на стресовій моделі виразок шлунка у щурів // Одеський медичний журнал. – 1999. - № 2. – С.10 – 11.

224. Левицький А.П., Макаренко О.А., Зубков О.Б., Гойдик В.С. Профілактика ускладнень виразкової хвороби шлунка адаптогенним препаратом «Біотрит» // Одеський медичний журнал. – 2001. - № 6. – С.20 – 23.

225. Леськів Б.Б., Фомін П.Д., Шепетько Є.М. Комплексна реабілітація хворих, оперованих з приводу ускладненої виразкової хвороби // Врачебное дело. – 2001. - № 5-6. – С.83-85.

226. Лея Ю.Я. Новые подходы в рН-метрии желудка // Клиническая медицина. – 2005. - № 11. – С. 65-69.

227. Линденбратен Л.Д., Наумов Л.Б. Медицинская рентгенология. – М.: Медицина, 1984. – 384 с.

228. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. – М.: Медицина, 1995. – 752 с.

229. Лобанков В.М. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века // Хирургия. – 2005. - № 1. – С. 58-64.

230. Лобенко А.А., Васильев В.А. Эффективность ранней диагностики заболеваний пищеварительного канала у лиц лётно-подъёмного состава // Врачебное дело. – 1998. - № 2. – С.153-155.

231. Лобенко А.А., Гоженко А.И., Кохно Ю.С. Скорость заживления язвенного дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации // Врачебное дело. – 1996. - № 10-12. – С.117-119.

232. Логинов А.С., Арбузова В.Г., Амиров Н.Ш. и др. Гормональные особенности патогенеза язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 1995. - № 10. – С.19-23.

233. Логинов А.С., Зверков И.В., Кондрашова З.Д. Лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки синтетическим аналогом простагландина E2 (энпростилом)// Терапевтический архив. – 1992. - № 8. – С.77-79.

234. Логинов А.С., Решетняк В.И., Мукамолова Г.В. О возможности пребывания *Helicobacter pylori* в покоящемся состоянии в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью после лечения// Терапевтический архив. – 1999. - № 2. – С.13-16.

235. Ломов С.Ю. Современные представления о гастрите, вызванном *Helicobacter pylori* // Врачебное дело. – 1997. - № 5. – С.3-8.

236. Ломов С.Ю. Роль факторов патогенности в механизме хелико-

бактерных поражений желудка // Журнал микробиологии. – 1997. - № 6. – С.108-111.

237. Лохвицкий С.В., Прошин А.В., Тургунов Е.М. Хирургическая профилактика пострезекционного рефлюкс-гастрита // Хирургия. – 2001. - № 4. – С.22-26.

238. Лубянский В.Г., Насонов С.В. Острый панкреатит после резекции желудка по поводу низкой дуоденальной язвы // Хирургия. – 2001. - № 3. – С.8-11.

239. Лукаш Н.В., Полищук Т.Ф. Влияние тималина, даларгина и мукозалина на течение экспериментальной язвы двенадцатиперстной кишки // Врачебное дело. – 1995. - № 1-2. – С.53-54.

240. Лупальцов В.И. Лечение больных с перфоративной гастродуоденальной язвой // Клінічна хірургія. – 2002. - № 10. – С.5-7.

241. Лупальцов В.И., Хаджиев О.Ч. Влияние хирургического вмешательства на реактивность организма больных с перфоративной гастродуоденальной язвой // Клінічна хірургія. – 2001. - № 6. – С.25-28.

242. Маев И.В., Барденштейн Л.М., Антоненко О.М. и др. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая медицина. – 2002. - № 11. – С. 8-13.

243. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т. и др. Хронотерапевтические подходы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2002. - № 3. – С. 46-49.

244. Маев И.В., Вьючникова Е.С., Лебедев Е.Г. и др. Опыт применения препарата Лосек (омепразол) в гастроэнтерологии // Терапевтический архив. – 2001. - №7. – С.79-82.

245. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии // Клиническая медицина. – 2002. - № 4. – С.7-12.

246. Маев И.В., Самсонов А.А., Воробьева Л.П. и др. Секреторная, моторная функции желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2000. - № 6. – С.39-42.

247. Маев И.В., Самсонов А.А., Подгорбунских Е.И., Вьючнова Е.С. Опыт использования коллоидного субцитрата висмута в современной эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* // Педиатрия. – 2002. - № 2 (приложение). – С.76-80.

248. Мазур А.П., Лисун Ю.Б. Соответствие внутрибрюшного давления, заданного инсуффлятором CO₂, давлению, измеренному в мочевом

пузыре и желудке, во время выполнения лапароскопической операции // Клінічна хірургія. – 2006. - № 9. – С.40-41.

249. Мазурин А.В., Филин В.А., Цветкова Л.Н. Особенности геликобактер-ассоциированной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и современные подходы к её лечению // Педиатрия. – 1996. - № 2. – С.42-45.

250. Майстренко Н.А., Курыгин А.А., Беляков А.В. Ваготомия при хронической дуоденальной язве, осложнённой кровотечением // Вестник хирургии. – 2003. -Т.162, № 4. – С. 108-112.

251. Макарова Г.В., Авраменко А.А. Влияние обострения хронического бронхита на качество фармакологического саногенеза при лечении хронического гастрита типа В // Тези доповідей наукової конференції « V-і читання ім. В.В. Підвисоцького». - Одеса, 25-26 травня 2006 р.- С. 57-58.

252. Макарова Г.В., Авраменко А.А. К вопросу о выявляемости хеликобактерной инфекции у больных с сочетанной патологией – хроническим бронхитом и хроническим пиелонефритом // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2006. – № 2 (4).– С. 86 – 88.

253. Малеев В.В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - № 3. – С.4-8.

254. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2006. - №1. – С. 10-11.

255. Малов Ю.С. Влияние некоторых противоязвенных препаратов на гуморальный иммунитет // Клиническая медицина. – 1991. - № 10. – 71-73.

256. Малов Ю.С., Куликов А.Н. Дефицит бикарбонатов и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 1998. - № 2. – С.28-32.

257. Малов Ю.С., Куликов А.Н., Ивашкина Т.Г. Взаимосвязь кислотно-основного состояния организма с желудочной секрецией гидрокарбонатных ионов у больных язвенной болезнью // Терапевтический архив. – 2001. - № 2. – С.6-10.

258. Мальцев С.В., Ишкина Л.А. Клинико-функциональное значение мелатонина при хроническом гастродуодените у подростков // Педиатрия. – 2005. - № 5. – С. 13-16.

259. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии // Клиническая медицина. – 2005. - № 2. – С.63-65.

-
260. Маркова Г.А., Бошнаков Р.Х., Петров П.К. и др. Применение полимеразной цепной реакции для идентификации *Helicobacter pylori* в клиническом материале // Молекулярная генетика. – 1994. - № 1. – С.10-15.
261. Масевич Ц.Г., Рысс Е.С., Фицзон-Рысс Ю.И. и др. (под общей редакцией проф. Е.С. Рысс) Заболевания органов пищеварения. Часть 1. – Санкт – Петербург. Медицинское информационное агентство, 1995. – 400 с.
262. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие по фармакотерапии для врачей). – Харьков: Торсинг,1997. – Т.2. – 427 с.
263. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие по фармакотерапии для врачей). – Харьков: Торсинг,1997. – Т.2. – 427 с.
264. Медведев В.Н., Кнышов Ю.Ф., Орловский В.Ф. Взаимосвязь пилорических хеликобактерий с активностью антрального гастрита, гастродуоденита // Клиническая медицина. – 1991. - № 10. – С.67-70.
265. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина,1988. – 253 с.
266. Милица Н.Н., Мартіновский Ю.И., Постоленко Н.Д. и др. Контаминация хеликобактер пилори у больных с перфоративной язвой // Запорожский медицинский журнал. – 2002. - № 5. – С.23-24.
267. Минаев В.И., Несвижный Ю.В., Воробьёв А.А. и др. Проблемы диагностики *H. pylori* при гастродуоденальных заболеваниях: Материал 6-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Омск 1997; 20-21 мая: 10-18.
268. Мишушкин О.Н., Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. и др. О взаимосвязи гиперпластических процессов в слизистой оболочке желудка и хеликобактерной инфекции (по данным поликлинического центра) // Терапевтический архив. – 2002. - № 1. – С.37-40.
269. Мирошников Б.И., Чечурин Н.С. Язвенное гастродуоденальное кровотечение у больных с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями // Вестник хирургии. – 2000. - № 1. – С.106-109.
270. Митрохина Т.В., Фитилёв С.Б., Графская Н.Д. Роль *Helicobacter pylori* в возникновении рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после селективной проксимальной ваготомии // Хирургия. – 1996. - № 2. – С.39-42.
271. Михайлов А.П., Данилов А.М., Напалков А.Н. и др. Особенности хирургической тактики при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 74-77.
-

272. Міщук В.Г., Нейко Є.М. Ентероінсулярні гормони при хронічному гастриті з секреторною недостатністю // Врачебное дело. – 1995. - № 1-2. – С.59-62.

273. Моїсенко Г.П. Деякі особливості функціональних захворювань травного каналу у осіб молодого віку // Врачебное дело. – 2006. - № 4. – С. 37-39.

274. Мороз Г.З. *Helicobacter pylori* – асоційована патологія желудка и двенадцатиперстной кишки // Лікування та діагностика. – 1999-2000. - №4-1. – С.35-39.

275. Морозов И.А. Выбор гастроэнтеролога: ингибиторы протонного насоса или блокаторы H₂ –гистаминовых рецепторов при лечении язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2001. - № 5. – С.68-71.

276. Морозов И.А., Храмцов А.В. Изменение морфо-функциональных свойств париетальных клеток желудка при активации секреторной деятельности. Физиологический журнал СССР. 1979; 65 (3): 456-461.

277. Москаленко В.В. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с язвой желудка различной локализации // Врачебное дело. – 2002. - № 7. – С.25-28.

278. Муравьев Ю.В. Как же отражать в диагнозе обнаруживаемые эндоскопически повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, возникшие в период применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая медицина. – 2000. - № 11. – С.61-63.

279. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I) // Клиническая медицина. – 2000. - № 3. – С.4-10.

280. Наумов В.Ф., Шпалинский Г.В., Габдраупова С.Р. и др. Дуоденопилоропластика резецированным желудком при язвенной болезни // Хирургия. – 2000. - № 10. – С.49-55.

281. Нейко Є.М., Шевчук І.М., Каменський В.Я. Патологія кишечника та підшлункової залози – актуальна проблема сучасної гастроентерології (огляд матеріалів XV з'їзду терапевтів України) // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т.11, № 3. – С. 5-9.

282. Нікішаєв В.І., Лемко І.І., Головін С.Г. та інші Профілактика ранніх рецидивів кровотеч після ендоскопічного гемостазу на кровоточивих виразках дванадцятипалої кишки // Шпитальна хірургія. – 2005. - № 3. – С. 40-42.

283. Никула Т.Д., Хронічна ниркова недостатність. – К.: Задруга, 2001. – 516 с.

284. Никулин А.А., Буданцева С.И. Сравнительная оценка методов

воспроизведения экспериментальных язв желудка // Фармакология и токсикология. – 1973. - № 5. – С.564-567.

285. Няньковський С.Л., Івахненко О.С. Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики хелікобактеріозу у дітей з урахуванням сімейного характеру інфекції // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 2 (додаток). – С.2-6.

286. Овсянников В.И. Интеграция нейромедиаторов и гормонов в пищеварительной системе // Вестник РАМН. – 1995. – № 1. – С.33-36.

287. Овчаренко С.И., Голикова Е.П. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни лёгких // Терапевтический архив. – 2005. - № 11. - С. 81 – 87.

288. Овчинников В.А., Меньков А.В. Выбор способа хирургического лечения пептических язв оперированного желудка // Хирургия. – 2000. - № 11. – С.15-18.

289. Окоёмов М.Н., Кузин Н.М. Хирургическое лечение язвенных пилородуоденальных стенозов // Хирургия. – 1999. - № 11. – С.61-65.

290. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: в 3-х томах – Минск, 1995. – Т.1. – С.252-253.

291. Огорокова Ю.И., Ерёмина Ю.Н. Гигиена питания. – М.: Медицина, 1973. -367с.

292. Омеляновский В.В., Попова Ю.В. Антибиотики в стационаре – проблемы и пути решения // Педиатрия. – 2001. - № 1. – С.52-56.

293. Осипов В.В., Петров В.П., Есин С.В. и др. Нейросетевая модель определения лечебной тактики у больных язвенной болезнью // Хирургия. – 2004. - № 2. – С. 8-12.

294. Островский И.М. Роль хеликобактериоза в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 1998. - № 2. – С.73-76.

295. Охлобыстин А. В. Диагностика и лечение синдрома Золлингера – Эллисона. РМЖ, 1998; т. 6, 7.

296. Панцырев Ю.М., Михалёв А.И., Фёдоров Е.Д. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2000. - № 3. – С.21-25.

297. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. – 2000. - № 11. – С.9-13.

298. Пальцев А.И., Масленникова Т.А. Ульфамид в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 1997. - № 2. – С.62-63.

299. Панцырев Ю.М., Михалёв А.И., Фёдоров Е.Д. Хирургическое лечение язвенной болезни, осложнённой кровотечением и перфорацией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2003. - № 1. – С.50-57.

300. Парменова Л.П. Эндогенная интоксикация у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Педиатрия. – 2004. - № 2. – С. 15-19.

301. Патент на корисну модель 17723 Украина, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко - № u200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10 – 3 с.

302. Патент на корисну модель № 29756 Украина, UA МПК (2006) А61К 31/00, А61К 35/00 Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу – хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби, за Авраменком А.О. / А.О. Авраменко - № u200710845; Заявл. 01.10.07; Опубл. 25.01.08, Бюл. № 2 – 4 с.

303. Передерий В.Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? – Киев, 1997. – 158с.

304. Передерий В.Г., Кляритская И.А., Передерий О.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при тройной терапии пантопрололом, клацидом и амоксициллином // Український медичний часопис. – 2000. - № 2. – С.30-32.

305. Передерий В.Г., Передерий О.В., Ткач С.М. Распространённость *Helicobacter pylori* среди больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Киеве // Врачебное дело. – 1999. - № 4. – С.62-65.

306. Передерий В.Г., Субботин Ю.В., Цветков А.В. Значение *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни // Врачебное дело. – 1991. - № 12. – С.18-23.

307. Передерий В.Г., Ткач С.М. Пептичні виразки гастродуоденальної зони: сучасні уявлення про причини виникнення, діагностику і лікування // Нова медицина. – 2003. - № 6. – С.16-21.

308. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее. - Киев, 2003. – 256с.

309. Переш Є.Є. Консервативне лікування виразкової гастродуоденальної кровотечі в осіб похилого та старечого віку // Врачебное дело. – 1998. - № 7. – С.107-110.

310. Перкин В.М., Рубцов М.А., Рубцова Н.И. Влияние *Helicobacter pylori* на результаты органосохраняющих операций при язвенной болезни

двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 1995. - № 6. – С.23.

311. Перцов С.С. Язвенные поражения желудка у крыс Август и Вистар при остром эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. - № 11. – С.469-470.

312. Петракова В.С., Угольников О.И., Белобородова Э.И. и др. Эффективность курса интенсивной пелоидобальнеотерапии в лечении больных язвенной болезнью с локализацией в двенадцатиперстной кишке // Клиническая медицина. – 2002. - № 11. – С. 43-45.

313. Петров В.П. Выбор метода лечения неосложнённой язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. - 2001. - № 7. – С. 13-16.

314. Печуров Д.В. Эпидемиология гастроэнтерологических заболеваний у детей: достоверность ретроспективного анализа// Педиатрия. – 2004. - № 2. – С.22-23.

315. Печуров Д.В., Щербakov П.Л., Каганова Т.И. и др. Диагностика хронического гастрита у детей: какой метод ближе к «золотому стандарту»? // Педиатрия. – 2004. - № 6. – С. 4-8.

316. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Варианты симптома боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2004. - № 7. – С. 40-43.

317. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Спорные вопросы кислотосупрессивной терапии // Клиническая медицина. – 2005. - № 9. – С. 66- 69.

318. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия // Клиническая медицина. – 2005. - № 1. – С. 54-58.

319. Плешков В.Г., Афанасьев В.Н., Овсянкин А.В. Применение фамотидина (квamatела) в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2000. - № 6. – С.48-49.

320. Подгаецкая О.Ю., Валюхов В.П., Лукичѐв Б.Г. и др. О природе уремического запаха при хронической почечной недостаточности. Перспективы определения аммиака в выдыхаемом воздухе // Нефрология. – 2007. – Т. 11, №2. – С. 26 – 30.

321. Подымова С.Д. Болезни печени (руководство для врачей). – М.: Медицина, 1984. – 480 с.

322. Покровский В.И. Инфекционные болезни – угроза здоровью нации // Терапевтический архив. – 1996. - № 11. – С.5-7.

323. Покровский В.И. Инфекционные болезни наступают // Терапевтический архив. – 1999. - № 11. – С.5-7.

-
324. Полоус Ю.М., Борщ И.В. Периодическая моторная деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью после селективной проксимальной ваготомии // Врачебное дело. – 1999. - № 5. – С.98-101.
325. Проданчук Н.Г., Мудрый И.В. Охрана окружающей среды и здоровья человека на современном этапе // Довкілля та здоров'я. – 2000. - № 4. – С. 2-5.
326. Рапопорт С.И., Цодиков Г.В., Ходеев Ю.С. и др. Дыхательный тест – необходимый шаг в практике врачей // Клиническая медицина. – 2003. - № 1. – С.19-24.
327. Ребров А.П., Кароли Н.А. Применение глюкокортикоидов при обострении бронхиальной астмы // Терапевтический архив. – 2004. - № 3. – С.83 – 89.
328. Редакционный обзор. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1994; 1: 108-110.
329. Редакционный обзор. Роль *Н. pylori* и нестероидных противовоспалительных средств в развитии язвенной болезни // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. - № 1. – С.6-8.
330. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т.8, № 1. – С.105-107.
331. Репин В.Н., Ткаченко И.М., Гудков О.С., Репин М.В. Энтеральное зондовое питание в раннем периоде после операций на желудке и двенадцатиперстной кишке // Хирургия. – 2002. - № 12. – С.21-25.
332. Решетников О.В., Усов С.А., Курилович С.А. и др. Клинические и морфофункциональные особенности различных типов язвы желудка // Терапевтический архив. – 1998. - № 2. – С.16-19.
333. Родонежская О.В., Харченко Н.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на желудочно-кишечный тракт // Журнал практичного лікаря. – 2001. - № 3. – С.52-54.
334. Родонежская О.В., Харченко Н.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на соотношение агрессивных и защитных факторов в слизистой оболочке органов пищеварения // Врачебное дело. – 2001. - №4. – С. 179-180.
335. Рожавин М.А. Патогенные свойства *Campylobacter pylori* // Клиническая медицина. – 1989. - № 11. – С. 20-23.
336. Руднев А.М. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе хронических заболеваний пищеварительного канала // Врачебное дело. – 1999. - № 7-8. – С.31-34.
-

337. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю., Киселёва Н.М. и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом // Терапевтический архив. – 2006. - № 12. – С. 71 – 75.

338. Румянцев Г.И., Козлова Т.А., Атякина И.К. Вопросы гигиены труда в производстве азотной кислоты // Гигиена и санитария. – 1994.- № 2. – С. 23-25.

339. Рысс Е.С. Современная тактика антигеликобактерной терапии язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1998. - № 10. – С.7-11.

340. Рычагов Г.П., Деревцов Б.Г., Данович А.Э. Метод эндоскопической комплексной лазеротерапии язвенной болезни // Здравоохранение Белоруссии. – 1993. - № 7. – С.29-31.

341. Савельев В.С, Балалыкин А.С. Эндоскопия в дифференциальной диагностике заболеваний, выборе тактики лечения больных и объёма оперативных вмешательств / В книге «Руководство по клинической эндоскопии» (под редакцией Савельева В.С.). – М.: Медицина, 1985. - 544 с.

342. Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомского Г.И. Руководство по клинической эндоскопии - М.: Медицина, 1985. – 544 с.

343. Савельев И.В. Курс общей физики. – М.: Наука, 1973. – 510 с.

344. Саенко В.Ф., Полинкевич Б.С., Диброва Ю.А. и др. Тактика хирургического лечения язвенной болезни на современном этапе // Клінічна хірургія. – 2003. - № 3. – С. 5-8.

345. Сальман М.М. Рентгенологическая оценка результатов лечения органосохраняющих операций при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 1997. - № 5. – С.28-29.

346. Самусева Е.С., Терещенко В.П. Морфологическая диагностика *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите // Врачебное дело. – 1998. - № 2. – С.45-48.

347. Сапожников В.Г., Куклина Н.А. Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактера в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. – 1997. - № 1. – С.67-72.

348. Сапроненков П.М., Арсеньев Ф.В., Сафонова Н.В. Кампилобактериоз в клинической практике // Клиническая медицина. – 1991. - № 12. – С.3-7.

349. Саралов С.Н., Волков А.И., Потехин П.П. и др. Клинические проявления и морфофункциональные изменения слизистой оболочки у детей с полипами верхних отделов пищеварительного тракта // Педиатрия. – 2002. - № 3. – С.34-38.

350. Сарапук О.Р. Інфекція *Helicobacter pylori* та порушення кисло-

тоутворювальної функції шлунка //Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т.11,№ 1. – С.99-101.

351. Сафонова Н.В., Жебрун А.Б. Гастрит, язвенная болезнь и хеликобактериоз. – Сиб,1995. – 25с.

352. Сацукевич В.Н. Хирургическое лечение прободных гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2001. - № 5. – С.24-27.

353. Свиницкий А.С., Горголь В.А., Швец Г.Л. Влияние *Helicobacter pylori* на развитие осложнений в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных ревматическими заболеваниями // Врачебное дело. – 1993. - № 9. – С. 91-94.

354. Серебрянская М.В. Прогностическая значимость выделения *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью // Клиническая медицина. – 1994. - № 6. – С.40-42.

355. Сидоренко Г.И., Новиков С.М. Экология человека и гигиена окружающей среды на пороге ХХI века // Гигиена и санитария. – 1999. – № 5. – С. 3-6.

356. Симоненко В.Б., Потиевская В.И., Хмельницкая С.В. Гемодинамика малого круга кровообращения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне гипоксической терапии // Клиническая медицина. – 2002. - № 1. – С. 20-23.

357. Соколов Л.К. Изъязвления желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки / В книге «Руководство по клинической эндоскопии» (под редакцией Савельева В.С.). – М.: Медицина, 1985. - 544 с.

358. Соловьёва Г.А. Опыт применения малдроксала в лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врачебное дело. – 1998. - № 3. – С.92-95.

359. Соловьёва Г.А. Диагностическая ценность различных методов определения *Helicobacter pylori* // Врачебное дело. – 1999. - № 4. – С.27-33.

360. Сорокина Е.А., Морова Н.А., Копейкин С.А. и др. Роль психического фактора в формировании пептических язв гастродуоденальной зоны // Терапевтический архив. – 2006. - № 2. – С. 82-87.

361. Сохин А.А., Чернушенко Е.Ф. Прикладная иммунология. – К.: Здоров'я, 1984. – 320 с.

362. Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Шостак С.Є., Паньків І.Б. Переваги противіразкової терапії з використанням Де-нолу // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 3. – С.43-44.

363. Стойко Ю.М., Курыгин А.А., Мусинов И.М. Ваготомия в лечении острых изъязвлений желудка, осложнённых тяжёлым кровотечением // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, № 3. – С.25-29.

-
364. Сторожук И.Г., Сторожук А.И. Побочное действие противоязвенных препаратов на активность ферментов антирадикальной защиты эритроцитов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 7 (5, прил. 4: Материалы Третьей Российской гастроэнтерологической недели, 15-21 ноября 1997., Москва): 55.
365. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов. Русский медицинский журнал. 1997; 5(21): 1392-1404.
366. Стрекаловский В.П., Шишин К.В., Старков Ю.Г. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах брюшной полости // Хирургия. – 2004. - № 8. – С. 76-80.
367. Струков В.И., Галеева Р.Т., Шурыгина Е.Б. и др. Состояние костной системы у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Педиатрия. – 2004. - № 6. – С. 14-17.
368. Субботин В.М., Зитта Д.В., Терехина Н.А. Профилактика острых послеоперационных гастродуоденальных язв у больных колоректальным раком // Хирургия. – 2007. - № 3. – С.4-6.
369. Сулейманов З., Гидаев А., Караев Г. и др. Локализация активных ионов водорода в слизистой оболочке желудка // Клиническая медицина. – 2006. - №9. – С. 66-68.
370. Татаринов П.А., Грацианская А.Н. *Helicobacter pylori*: роль в развитии патологии желудочно-кишечного тракта, методы диагностики, подходы к лечению // Педиатрия. – 1998. - № 2. – С.92-97.
371. Тимербулатов В.М., Каюмов Ф.А., Хасанов А.Г. и др. Ваготомия высокочастотными волнами в хирургическом лечении при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 2000. - № 3. – С.16-20.
372. Тихонов Д.Г. Экология человека на Севере и проблемы гастроэнтерологии // Терапевтический архив. – 1993. - № 1. – С. 57-60.
373. Ткаченко Е.И. Оптимальная терапия язвенной болезни. Клиническая фармакология и терапия. 1999; 1: 11-13.
374. Ткачишин В.С. Профессиональные заболевания органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. – 2003. - № 3 (13). – С. 104-107.
375. Товбушенко М.П. Функциональная оценка состояния больных язвенной болезнью и его динамика в процессе лечения // Клиническая медицина. – 1995. - № 4. – С.49-52.
376. Токарев Г.В. Желудочные кровотечения у новорожденных // Педиатрия. – 1997. - № 3. – С.100-101.
377. Тутченко Н.И., Гоер Я.В., Белянский Л.С. Способ моделирования язвенного процесса в желудке // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1990. - № 5. – С.54-55.
-

-
378. Усманов М.М. Пищеварительно-транспортная функция тонкой кишки у больных с осложнённой дуоденальной язвой после органосохраняющей операции // *Врачебное дело.* – 2001. - № 4. – С.49-52.
379. Учебные материалы для служебного пользования. Собственность компании Yamapouchi Europe B.V. Москва, 1998. – 62 с.
380. Фабрикант Н.Я. Аэродинамика. – М.: Наука, 1964. – 814 с.
381. Фанарджян В.А. Рентгенодиагностика заболеваний пищеварительного тракта. – Ереван: Айпетрат, 1964, т.2. – 657 с.
382. Фёдоров Н.Е., Лактионова А.А., Ткачёв А.В. Сукральфат: средство выбора в лечении язвенной болезни? // *Терапевтический архив.* -1990. - № 2. – С.64 – 67.
383. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 958 с.
384. Фомін П.Д., Повч О.А. Особливості клініки та діагностики перфорації гострокровоточивих гастродуоденальних виразок // *Врачебное дело.* – 1997. - № 6. – С.66-68.
385. Фролов В.М., Барилляк И.Р., Хомутянская Н.И. и др. Эколого-эпидемиологические и иммунологические особенности некоторых инфекционных заболеваний в условиях крупного промышленного региона Дондасса // *Врачебное дело.* – 1999. - № 3. – С. 38-41.
386. Хаджиев О.Ч., Лупальцев В.И. Лечение прободных гастродуоденальных язв // *Хирургия.* – 2001. - № 5. – С.28-30.
387. Хаджиев О.Ч., Лупальцев В.И., Невзоров В.П. Ультраструктурные изменения клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с перфоративной язвой и влияние серотонина адипината на динамику их реабилитации в послеоперационном периоде // *Врачебное дело.* – 2001. - № 4. – С.53-55.
388. Хараберюш В.А., Кондратенко Н.Г., Ткаченко И.С. Показатели центральной гемодинамики у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением // *Врачебное дело.* – 1995. - № 5-6. – С.163-165.
389. Харнас С.С., Самохвалов А.В., Ларьков Р.Н. Влияние хеликобактериоза на результаты хирургического лечения язвенной болезни // *Хирургия.* – 2000. - №6. – С.56-62.
390. Харченко Н.В. Особенности лечения больных язвенной болезнью, инфицированных *Helicobacter pylori* // *Врачебное дело.* – 1999. - № 2. – С.70-74.
391. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии // *Клиническая медицина.* – 2003. - №1. – С.5-12.
-

-
392. Холодный В.А., Сирбу І.Ф., Міліца М.М. и др. Застосування імунomodляторів при хірургічному лікуванні ускладненої виразкової хвороби // Клінічна хірургія. – 1997. - № 11-12. – С.10-11.
393. Христинич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешённые проблемы. – Черновцы, 2006. – 280 с.
394. Цветкова Л.Н. Этиопатогенетические подходы к лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Педиатрия. – 1994. - № 1. – С. 59-65.
395. Циганенко О.І. Нітрати в харчових продуктах. – К.: Здоров'я, 1990. – 55 с.
396. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране // Клиническая медицина. – 2003. - № 4. – С. 4 – 11.
397. Циммерман Я.С. Пилорические кампилобактеры: хронический гастрит и язвенная болезнь // Советская медицина. – 1991. - № 7. – С.34-37.
398. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. (Очерки клинической гастроэнтерологии.) - Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 2000. – 328с.
399. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы // Клиническая медицина. – 2006. - № 3. – С. 9 – 19.
400. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения // Клиническая медицина. – 2001. - № 4. – С.67-70.
401. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) //Клиническая медицина. – 2006. - № 4. – С.63 – 67.
402. Циммерман Я.С., Зиннатулин М.Р. *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хронического гастрита и язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1997. - № 4. – С.8-13.
403. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Физиотерапевтическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2003. - № 7. – С. 8-15.
404. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Эффективность скэнar-терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и механизмы её лечебного действия // Клиническая медицина. – 2006. - № 7. – С.35-41.
405. Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. Действие масла облепи-
-

хи на некоторые патофизиологические механизмы и течение язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1987. - № 2. – С.77 – 82.

406. Цыганенко О.И., Рымарь - Щербина Н.Б., Лапченко В.С.и др. О путях снижения содержания нитратов в продуктах питания // Гигиена и санитария. – 1991. - № 5. – С. 38-42.

407. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации). – Винница, 1991. – С.3-12.

408. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М. Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2000. - № 8. – С.88-90.

409. Чёрный Г.Г. Газовая динамика. – М.: Наука, 1988. – 424 с.

410. Чернякевич С.А., Борисова Е.О., Бабкова И.В. Сукральфат и алсукрал в лечении неосложнённой дуоденальной язвы // Советская медицина. – 1991. - № 9. – С. 71 – 72.

411. Чопей І.В., Колесник П.О., Кузьмик В.М. и др. Сучасні погляди на епідеміологію інфекції *Helicobacter pylori* // Сучасні інфекції. – 2000. - № 4. – С.65-69.

412. Шаймарданов Р.Ш., Биряльцев В.Н., Филипов В.А. Электрогастроэнтерография в диагностике пилородуоденальных язв // Клиническая медицина. – 2003. - №1. – С.45-47.

413. Шапкин Ю.Г., Климашевич В.Ю., Потахин С.Н., Матвеева Е.Н. Возможности совершенствования хирургической тактики при кровоточащей гастродуоденальной язве // Вестник хирургии. – 2000. - № 2. – С.24-26.

414. Швайкова М.Д. Судебная химия. – М.: Медгиз, 1959. – 410с.

415. Швед М.І., Лихацька Г.В., Лихацька Т.В. Порушення перекисного окислення ліпідів і імунного статусу та їх корекція у хворих на виразкову хворобу при морфофункціональних змінах печінки // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т.11, № 1. – С. 115-117.

416. Шептулин А.А. Новый блокатор протонного насоса Париет: фармакологические свойства и эффективность клинического применения // Клиническая медицина. – 2001. - № 3. – С.62-66.

417. Шептулин А.А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2004. - № 1. – С.57-60.

418. Ширинов З.Т., Курбанов Ф.С., Домрачев С.А. Хирургическое лечение осложнённых язв кардии и субкардии // Хирургия. – 2005. - № 4. – С. 28-30.

419. Ширинов З.Т., Салихов Я.С., Курбанов Ф.С. Диагностика и хи-

рургическое лечение язв проксимального отдела желудка // Хирургия. – 2004. - № 10. – С.20-23.

420. Шлевков Б.А., Абрамова Л.А., Тогузова Д.А. Опыт клинического применения кваматела при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Хирургия. – 2001. - № 7. – С.45-48.

421. Шостак Н.А., Аксёнова А.В., Рябкова А.А. и др. О желудочно-кишечных кровотечениях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Терапевтический архив. – 2000. - № 5. – С.60-61.

422. Шугаев А.И., Агишев А.С. Лечение при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии. – Т.160, № 3. – С.114-118.

423. Щербаков П.Л. Бактисубтил в лечении диареи и дисбактериозов. Медицинский курьер. 1997; 6 (7): 56-57.

424. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 2: 8-11.

425. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Филин В.А. и др. Безопасность применения препаратов висмута в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // Материалы сателлитного симпозиума «Препарат Де-Нол в современной практике гастроэнтеролога и врача-интерниста». – Москва, 24 октября 2000г. – С.13-14.

426. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Филин В.А. и др. Алгоритм современной диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Педиатрия. – 2003. - № 6. – С.86 – 90.

427. Щербаков П.Л., Филин В.А., Мазурин А.В. и др. Актуальные проблемы пилорического геликобактериоза на современном этапе // Педиатрия. – 1997. -№ 1. – С.7-11.

428. Щербинина М.Б., Хасилев О.И. О влиянии предварительно проведенной кислотоснижающей терапии на частоту эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни // Врачебное дело. – 2004. - № 1. – С. 29-31.

429. Юдаев Б.Н. Сборник задач по технической термодинамике и теплопередаче. –М.: «Высш.Школа», 1968. – 372 с.

430. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Влияние пробиотика бифиформа на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Терапевтический архив. – 2006. - № 2. – С. 21-26.

431. Яхонтов А.А. Зоология для учителя. – Москва,1970. – Т.2. – С.218-219.

-
432. Al-Assi M.T., Genta R.M., Karttunen T.J. et al. Azithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: azithromycin, tetracyclin and bismuth. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 9: 403-405.
433. Andersen L.P., Holck S. Possible evidence of invasiveness of *Helicobacter pylori* // *Eur. J. clin. Microbiol. infect. Dis.* – 1990. – Vol. 9. – P. 135-139.
434. Angelis C., Carucci P., Repici A. et al. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur. J. Ultrasound* 1999; 10 (2 – 3): 139 – 150.
435. Arakawa T., Higuchi K., Fukuda T. et. al. Prostaglandins in the stomach: an update // *J. clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. S1-S11.
436. Armstrong D., Bennett J., Blum A.L. et al. The endoscopic assesment of esophagitis: a progress report on observer agreement // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 85-92.
437. Arnold W. S., Fracer D. L., Alexander H. R. et al. Apparent lymph node primary gastrinoma. *Surgery* 1994; 116: 1123 – 1130.
438. Asaka M. Narural history of peptic ulcers // *J. Jap. Soc. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 84, № 6. – P.890-894.
439. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation // *Science.* – 1998. – Vol.281. – P.1305-1308.
440. Athertion J.C., Spiller R.C. The urea breath test for *Helicobacter pylori* // *Gut.* – 1994. – Vol.35. – P.723-725.
441. Axon A.T. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroentetol.* 1994; 92: 16-23.
442. Axon A.T.R. Treatment of *Helicobacter pylori*: Future therapeutic and prophylactic perspectives. *Gut* 1998; 43 (suppl. 1): S70-S73.
443. Bacchini J., Martino C., Falaschi C.F. et al. Pancreatite acuta postoperatorie nostra esperienza diretta. *Minerva Chir.* 1980; 35: 6: 420-427.
444. Bahnacy A., Kupcsulik P., Elas Z., Flautner L. Occurence and significance of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *Acta Chir Hung* 1995-1996; 35: 3-4: 201-207.
445. Bamford K.B., Bickley J., Collins J.S. et al. *Helicobacter pylori* comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. // *Gut.* – 1993. - № 34. – P.1348-50.
446. Becavac-Beslin M., Halkic N. Gastric stump cancer after stomach resection due peptic disease. *Chir. Ital.* 1996; 8: 4: 9-12.
447. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Studies on the mechanism of action
-

of colloidal bismuth subcitrate. I I. Interaction with pepsin // *Pharmacology*. – 1993. – Vol. 47. – P.141-144.

448. Bianchi Porro G., Lazzaroni M. The conflicting between *Helicobacter pylori* and non-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding (editorial). *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34 (3): 225-228.

449. Bickley J., Owen R.J., Fraser A.G., Pounder R.E. Evolution of the polymerase chain reaction for detection of urease C gene of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples and dental plaque.// *J.Med.Microb.* – 1993. - № 39. – P.338-41.

450. Binz C. Ueber wirkung der salicylsaure auf die gessarmuttery // *Berl.klin.Wschr.* - 1893. – Bd 30. – S.85-87.

451. Bizollon T., Gaudin J.L., Jacob P. et al. Endoscopic ligation of esophageal varices: prevention of hemorrhagic recurrences caused by rupture of esophageal varices// *Gastroent. Clin. Biol.* – 1995. – Vol. 19, № 11. – P. 909-913.

452. Bjorkman D.J., Kimmey M.B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention // *Dig. Dis.* – 1995. – Vol. 13. – P.119-129.

453. Blaser M.J. Role of *vacA* and *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 1996. - № 10- P.73-77.

454. Blasar M.J. *Helicobacters* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Ibid.* 1998; 43: 721-727.

455. Blecker U., Lanciers S., Keppens E., Vandenplas Y. Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positivity mothers. // *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1994. – № 19. – P.87-90.

456. Boixeda O., Gisbert J., de Rafael et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastrectomy and vagotomy. *Rev. Clin. Esp.* 1995; Nov: 195: 11: 757-760.

457. Bradley S.E., Bradley G.P. The effect of intra – abdominal pressure on renal function in man // *J. Clin. Invest.* – 1947. - Vol. 26. – P. 1010-1022.

458. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relife to potential cure // *Brit. J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 37. – P.1265-1271.

459. Bubenik G.A., Dhanvantari S. Influence of serotonin and melatonin on some parameters of gastrointestinal activity // *Ibid.* – 1989. – Vol. 7. – P.333-344.

460. Bubenik G.A., Pang S.F. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: Ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin – melatonin feedback // *Ibid.* – 1994. – Vol.16. – P.91-99.

-
461. Buscariolo I.A., Sudo-Hayashi L.S., Teixeira C.F.P., Marcus R.P. Melatonin protects gastric mucosa against piroxicam side-effect // *Chronobiol. intern.* – 1997. – Vol. 14. – P. 26.
462. Callaghan B.D. The long-term effect of pinealectomy on the crypts of the rat gastrointestinal tract // *Ibid.* – 1995. – Vol. 18. – P.191-196.
463. Carter R., Anderson S.R. Randomized trial of adrenaline injection and laser photocoagulation in the control of haemorrhage from peptic ulcer // *Brit. J. Surg/* - 1994. – Vol. 81, № 6. – P.869-871.
464. Caselli M., Figura N., Travisani L. et al. Patterns phisical. modes of contact between *Campylobacter pylori* and gastric pathogenicity // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 84, № 5. – P.511-513.
465. Catford J.C., Simpson R.J. Confidential enquiry into death from peptic ulcer // *Hlth. Trends.* – 1986. – Vol. 18. – P.37-40.
466. Cave D.R. How is the *Helicobacter pylori* infection transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113:S9-S14.
467. Cave D.R., Vargas M. Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells // *Lancet.* – 1989. – Vol. 2. – P. 187-189.
468. Chang F.Y., Lu C.L., Chen T.S. et al. The relationship of *Helicobacter pylori* colonization the serum pepsinogen A level, and gastric reection. *Surg. Today* 1998; 28: 2: 139-144.
469. Cho S.H., Pang S.F., Chen B.W., Pfeoffer C.J. Modulating action of melatonin on serotonin-induced aggravation of ethanol ulceration and changes of mucosal blood flow in rat stomachs // *Ibid.* – 1989. – Vol. 6. – P.89-97.
470. Chow T.K., Lambert J.R., Wahlquist M.L., Hsuhage B.H. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidense for oral-oral transmission via chopsticks. // *J.Gastroenter. Hepatol.* – 1995. - № 10. – P.562-569.
471. Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J. et al. An inverse relation between *cagA* strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P.588-590.
472. Correa P., Willis D., Allison M. et al. *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies. *Gastroenterology* 1998; 114 (suppl. 4): A956.
473. Coudron P.E., Stratton C.W. In vitro evaluation of nitrofurantion as an alternative agent for metronidazole in combination antimicrobial therapy against *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – 42 (5). – P.657-660.
474. Damanini F., Gibrill J., Reynolds J. L. et al. Value of somatostation reception scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Ibid.* 1997; 112: 335 -341.
-

475. Danesh J., Appleby P., Peto R. How often does surgery for peptic ulceration eradicate *Helicobacter pylori*? Systematic review of 36 studies. *BMJ* 1998; 316: 746-747.

476. de Boer W.A., Tytgat G. N. 90% cure: Which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 1381-1382.

477. Delgado J.D., Rivera R., Rios J.J., Herrerias J.H. Optical and electronic findings in *Helicobacter pylori* infection of antral mucosa // *Rev. esp. Enferm. Apar. dig.* – 1990. – Vol. 78. – Suppl. 1. – P. 84-85.

478. Del Genio A., Fei I., Izzo G. Gastroduodenal reflux. *Chirurgia* 1994; 7: 12: 865-874.

479. De Pouvourville G. The iatrogenic cost of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy // *Brit. J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 34, suppl. 1. – P. 19-24.

480. Doppman J. L., Shawker T. H., Miller D. L. Localization of islet sell tumors. *J. Gastrointest. Clin. North. Amer.* 1989; 1B: 793 – 798.

481. Douthwaite A., Lintott C.A. Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach // *Lancet.* – 1938. – Vol. 2. – P. 1222.

482. Eleftheriadis E., Kotzampassi K., Tzartanoglou E. et. al. Colloidal bismuth subcitrate-induced changes on gastric mucosal hemodynamics in the rat: gastric mucosal blood flow after CBS treatment // *Gastroenterol. Jap.* – 1991. – Vol.26. – P.283-286.

483. Elliot S., McKnight W., Cirino G. et al. A nitric oxide- releasing non-steroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109. – P. 524-530.

484. Endo H., Tsukamoto Y., Arisawa T. et. al. Effects of intragastric ammonia on collagen metabolism of gastric ulcer base in rats // *Digestion.* – 1996. – Vol. 57. – P.411-419.

485. Engstrand L., Nguyen A.-M. H., Graham D.Y. et. al. // *Ibid.* – P. 2295-2301.

486. Eriksson S., Langstrom G., Rikher L. et al. Omeprazole and H₂ receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta- analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 467-475.

487. European Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*. Results of a multicentre European Survey in 1991 of metronidasole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 1992; 8: 181-185.

-
488. Fossmark R., Johnsen G., Johanessen E. et al. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 149-154.
489. Fox J.G., Blanco M.C., Yan L. et al. Role of gastric pH in isolation of *Helicobacter mustelae* from the feces of ferret. // *Gastroenter.* – 1993. - № 104. – P.86-92.
490. Fox J.G., Dangler C.A., Sager W. et al. *Helicobacter mustelae* – associated gastric adenocarcinoma in ferrets (*Mustela putorius furo*). // *Vet. Pathol.* – 1997. – Vol.34. – P.225-229.
491. Fries J.F. Non-steroidal anti-inflammatory drug safety: a view from ARAMIS databank // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1996. - №8, suppl. 1. – P.3-7.
492. Fries J.F., Miller S.R., Spitz P.W. et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 6. – P.647-655.
493. Fujiwara Y., Wyle F., Aracawa T. et al. *Helicobacter pylori* culture supernatant inhibits binding and proliferative responses of human gastric cells to epidermal growth factor: implications for *H.pylori* interference with ulcer healing ? // *Digestion.* – 1997. – Vol. 58. – P. 299- 303.
494. Fukushima Y., Ohmachi Y., Asano T. et al. Localization of the histamin H₂ –receptor, target for antiulcer drugs, in gastric parietal cells. *Digestion* 1999; 60 (6): 522-527.
495. Georgopoulos S.D., Mentis A.F., Spidialis C.A. et al. *Helicobacter pylori* infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. // *Gut.* – 1996. - № 39. – P.634-8.
496. Gillen D., Wirz A., McColl K. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged rebound increased acid secretion following omeprazole treatment // *Gastroenterology.* -2004. – Vol. 126. – P. 980-988.
497. Girelli C.M., Cuvello P., Limido E. Duodenogastric reflux: an update. *Am.J. Gastroenterol.* 1996; 91: 4: 648-701.
498. Gmbel P., Huang L.L., Masubuchi N. et al. Detection *Helicobacter pylori* DNA in houseflies (*Musca domestica*) on three continents. // *Lancet.* – 1998. - №352. – P.788-9.
499. Goodwin C.S. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «Leaking roof» concept. *Lancet* 1988; 2: 1467 – 1469.
500. Gorbach S.L. Bismuth therapy in gastroduodenal diseases // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol.99. – P.863-875.
501. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P.2080-2086.
-

502. Graham D.Y., Dore M.P. Causes of variability of antimicrobial efficacy. *Helicobacter pylori: Basic mechanisms to clinical cure*. San Diego Marriott Hotel & Marina. 1998 January 18-21: 45.

503. Graham D.Y., Lidsky M.D., Cox A.M. et al. Long-term non-steroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol. 100. – P.1653-1657.

504. Griffin M.R., Piper J.M., Daugherty J.R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer in elderly patients // *Ann. intern. Med.* – 1991. – Vol.114. – P.257-263.

505. Guerre J., Chaussade S., Tulliez M. et al. *Helicobacter pylori* infection and the surgically treated stomach. *Ann. Chir.* 1991; 45: 10: 905-908.

506. Haas R., Leying H., van Putten J.P. Cloning of a *Helicobacter pylori* flagellin gene and constriction of a non-flagellated mutant by transformation-mediated allelic exchange. // In: *Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection*. Ed. By Gasbarini G., Pretolani S., Berlin, Heidelberg: Springer – Verlag – 1994. – P.183-188.

507. Haaverstad R., Moen O., Kannelonning K., Line P. Ulcer surgery and antiulcer agents. Changes in surgical activities and sale of anti-ulcer agents in Nord-Trondelag 1975-1989// *Tidsskr. Norske Laegeforen.* – 1994. – Vol. 114, №8. – P.904-907.

508. Hadnadjev L.J., Zivanovic M., Damjanov D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as an important risk factor of acute bleeding from gastric peptic lesions. *Digestion* 1998; 59 (suppl. 3): 215.

509. Hahm K., Lee K., Choi et al. Possibility of chemoprevention by the eradication of *H.pylori*: oxidative DNA damage and apoptosis in *H.pylori* infection.// *Amer.J.Gastroenterol.* – 1997. – Vol.92. – P.1853-1864.

510. Hall P.A., Coates P.J., Ansari A. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. // *J. Cell Sci.* – 1994. – Vol.107. – P.3569-3577.

511. Hant R.N. Dyspepsia management in the year 2000 – f case illustrated discussion. *Eur. J. Clin. Res.* 1997; 9: 99-103.

512. Hasebe T., Harasawa S., Miwa T. Factors affecting depth of gastric ulcers // *Tokai J. exp. clin. Med.* – 1998. – Vol.23. – P.77-182.

513. Hazell S.I., Mitchell H.M., Henges M. et al. Hepatitis A and evidence against the community dissemination of *Helicobacter pylori* via feces.// *J.Infect. Dis.* – 1994. - № 170. – P.686-9.

514. Heldin C.H. Dimerization of cell-surface receptors in signal-transduction // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P. 213-233.

-
515. Henderson J.M. *Gastrointestinal Pathophysiology*. – Philadelphia – New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997. – P. 287.
516. Hesse S.J., Wyatt J.J., Sobala G. et al. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – P.134-138.
517. Hirschowitz B.I. Zollinger – Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Amer. J. Gastroent.* 1997; 92 (3): 44 – 48.
518. Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies // *Amer. J. Med.* – 1994. – Vol. 6. – P.274-281.
519. Hong S.J., Lee J.S., Moon J.H. et. al. The relation of gastric epithelial apoptosis with CagA, VacA, and ammonia produced by *Helicobacter pylori* // *Digestion*. – 1998. – Vol. 59. – Suppl.3. – P. 380.
520. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini. *Pancreas*, 1999, 18 (3): 324-327.
521. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gut*. – 1993. – Vol. 34. – P. 742-747.
522. Hudson N., Balsitis M., Filipowicz B., Hawkey C.J. Effect of *Helicobacter pylori* colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ibid.* – P.748-751.
523. Hull M.A., Brough J.L., Powe D.G. et al. Expression of basic fibroblast growth factor in intact and ulcerated human gastric mucosa // *Gut*. – 1998. – Vol.43. – P.525-536.
524. Imamura M., Takahashi K. Use of selective arterial secretin injection test to guide surgery in patients with Zollinger – Ellison syndrome. *World J. Surg.* 1993; 17: 433 – 439.
525. Jacobs R.F., Schutze G.E., Young R. A. et al. Antimicrobial agents. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., (eds.) *Principles and practice of pediatrics infectious diseases*. New York; 1997: 1604-1662.
526. Janssen M., Dijkmans B.A.C., Vandenbroucke J.P. et al. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 59. – P. 362-365.
527. Jensen D.M., Jensen M.E., King J. et al. Prevalence of *H. pylori* and aspirin or NSAID utilisation in patients with ulcer hemorrhag: results of screening for a large multicenter US trial // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. A161.
528. Jensen R. T. Gastrinoma. *Clin. Gastroenterol.* 1996; 10: 603 – 612.
-

529. Jibril J., Redpath A., Macintyre I. Changing pattern of admission and operation for duodenal ulcer in Scotland // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81, № 1. – P.87-89.

530. Jones N.L. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *H.pylori* infection.// *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol.151. – P.1695-1703.

531. Kalia N., Jacob S., Brown N.J. et. al. Studies on gastric mucosal microcirculation. 2. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in gastric mucosal microcirculation in vivo // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 748-752.

532. Kargman S., Charleson S., Cartwright M. et al. Characterisation of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey and human gastrointestinal tracts // *Ibid.* – 1996. – Vol. 111. – P. 445-454.

533. Karita M., Kouchiyama T., Okita K., Nakazawa T. New small animal model for human gastric *Helicobacter pylori* infection: success in both nude and euthymic mice // *Am. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol.86. – P. 1596-1603.

534. Kasi J.L., Sunniah R., Zaman V. et al. Ultrastructural study of *Helicobacter pylori*-associated gastritis // *J.Path.* – 1990. – Vol.161. – P.65-70.

535. Kennedy T., Green W.E.R. Stomae and recurrent ulceration: Medical or surgical management? *Am. J. Surg.* 1980; 139: 1: 18-21.

536. Kist M. // *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis (Ed. B.J.Marschall). – 1991. – P.92-110.

537. Knipers T., Thijs J., Festen H. Then prevalence of *H. pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9: Suppl. 2: 59-69.

538. Kodama R., Fujioka T., Shuto R. et al. *Helicobacter pylori* infection delays the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in Japanese monkeys // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 11. – P.1097-1102.

539. Konturek S.J., Bilski J., Kwiecien N. et. al. De-nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut.* – 1987. – Vol.28. – P.1557-1563.

540. Konturek J.W., Dembinski A., Konturek S.J. et al. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continues administration os aspirin to humans // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol.114. – P. 245-255.

541. Konturek P.C., Konturek S.J., Majka J. et al. Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia – reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol.322. – P.73-77.

542. Konturek S., Radecki T., Piastucki I., Drozdowicz D. Advances in

understanding of the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 21. – Suppl. 122. – P. 6-10.

543. Konturek P.C., Steininger H., Taut A.H. Pylori (HP) induces apoptosis through activation of bax and downregulation of bcl-2 // *Ibid.* – Suppl.2. – P.26.

544. Kopanski Z., Cienciata A. Serologic detection of *Helicobacter pylori* antibodies after surgery for stomach and duodenal ulcer. *Wien. Klin. Wochenshr* 1993; 105: 14: 408-411.

545. Kraft R.O. Long-term results of vagotomy and pyloroplasty in the treatment of gastric ulcer disease. *Surgery* 1984 Apr; 95: 4: 460-466.

546. Kuipers E.J., Uyterlinde A.M., Pena A.S. et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 1401-1406.

547. Kwon D.H., Lee M., Kim J.J. et al. Furasolidone- and nitrofurantion-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2001. – 45 (1). – P.306-308.

548. Labenz L., Kohl H., Wolters S. et al. *Helicobacter pylori* and the risk of peptic ulcer bleeding – a prospective case-control study with matched pairs // *Ibid.* – 1996. – Vol. 111. – P. A165.

549. Lacey L.F., Frazer N.M., Keene O.N., Smith J.T.L. Comparative pharmacokinetics of bismuth from ranitidine bismuth citrate a novel antiulcerant and tripotassium dicitrate bismuthate (TDB) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol.47. –P.177-180.

550. Ladas S.D., Katsogridakis J., Majamon H. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* and bile induced injuri to gastric epithelium. *Gut* 1996; 38: 15-18.

551. Laine L., Stein C., Garcia F. et al. Prospective evaluation of the macrolide antibiotic dirithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 7, № 6. – P.269-273.

552. Lam S.K., Talley N.J. *Helicobacter pylori* consensus: Report of the 1997 Asia Pasific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 13: 1-12.

553. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – Suppl.1. – P. 27-33.

554. Lanza F.L., Evans D.G., Graham D.Y. Effect of *Helicobacter*

pylori infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P.735-737.

555. Lau C.F., Hui P.K., Mak K.L. et al. Gastric polypoid lesions – illustrative cases and literature review. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(12); 2559-2564.

556. Lee P.N., Hong G.X., Pang S.F. Melatonin in the gastrointestinal tract // *Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation* / Eds F. Fraschini, R.J.Reiter. – New York, 1991. – P.1127-1136.

557. Lee A., Megraud F. *Helicobacter pylori* techniques for clinical diagnosis and basic research. – London: Saunders, 1996. – P.305.

558. Lee Y.T., Sung J.J., Choi C.L. et al. Ulcer recurrence after gastric surgery: is *Helicobacter pylori* the culprit? *Am. J. Gastroenterol.* 1998 Jun; 93: 6: 928-931.

559. Leinonen M.K., Nordlung S.F., Haglund C.N. Does *Helicobacter pylori* in gastric stump increase the cancer risk after certain reconstruction types. *Anticancer Res.* 1997 Sept-Oct; 17: 58: 3893-3896.

560. Leinonen M.K., Haglund C.N., Nordlung S.F. *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997 Apr; 9: 4: 371-374.

561. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease: a report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program // *New Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 290. – P. 1159-1162.

562. Li C.F., Ha T.Z., Ferguson D.A., et al. A newly developed PCR assay of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy, saliva and feces: Evidence of high prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva supports oral transmission. // *Dig.Dis.Sci.* – 1996. - № 41. – P.2142-9.

563. Li H., Kalies I., Mellgard B., Helander H. A rat model of chronic *Helicobacter pylori* infection. Studies of epithelial cell turnover and gastric ulcer healing // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 32. – P.439-444.

564. Li H., Mellgard B., Helander H. Inoculation of Vac – and Cag A – H. *Pylori* delays gastric ulcer healing in the rat.// *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol.32. – P.439-444.

565. Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword // *Arthr. And Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 5-18.

566. Ling T.K.W., Cheng A.F.B., Sung J.J.Y. et al. An increase in *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole: A five-year study. *Helicobacter* 1996; 1: 57-61.

-
567. Lior H., Johnson W.M. Catalase, peroxidase and superoxide dismutase activities in *Campylobacter* ssp.// *Campylobacter* III / Eds A.D. Pearson et al. – London, 1987.- P.226-227.
568. Ljubicic N., Banic M., Kujunzic M et. al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Eur. J. Gastroenterol.* 1999; 11 (7); 727-730.
569. Locke G.R., Talley N.F., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1448-1456.
570. Luzza F., Imeneo M., Maletta M., et al. Suggestion against an oral-oral route of transmission for *Helicobacter pylori* infection: A seroepidemiological study in a rural area. // *Dig.Dis.Sci.* – 1998. -№ 43. – P.1488-92.
571. Lynch D.A., Mapstone N.P., Clarke A.M. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori* associated gastritis and after gastric resection // *Gut.* – 1995. – Vol.36, № 3. – P.351-353.
572. Mahmud T., Rafi S.S., Scott D. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation // *Ibid.* – 1998. – Vol. 39. – P. 1998-2003.
573. Mai U. Wie das Bakterium uberleben kann? *Munch. med. Wschr.* – 1989.- Bd 131, Beilage № 15. – S.5-6.
574. Malfertheiner P. Current European concerts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 8-13.
575. Malfertheiner P., Medraud 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.
576. Malfertheiner P., Medraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection (summary of the Maastricht 3 – 2005 Consensus Report) // *Сучасна гастроентерологія.* – 2005. - № 5 (25). – С. 84-90.
577. Marchetti M., Arico B., Burrioni D. et al. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease.// *Science.* – 1995. – Vol.267. – P.1655-1658.
578. Marcinkiewicz M., Van Der Linder B., Peura D. A. et. al. Impact of *Helicobacter pylori* colonization on immunoreactive epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in gastric juice. Its potential pathogenetic implications // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P.2150-2155.
579. Markesich D.S., Anand B.S., Lew G.M., Gracham D.Y. *Helicobacter pylori* infection does not reduce the viscosity of human gastric gel // *Gut.* – 1995. – Vol.36. – P.327-329.
-

580. Marshall B. NSAIDs and *Helicobacter pylori*: therapeutic options // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1001-1003.

581. Maton P.N., Miller D. L., Doppman J. L. et al. Role of selective angiography in the management of patients with the Zollinger – Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1997; 92: 913 – 918.

582. Matsumoto S., Washizuka Y., Matsumoto Y. et al. Induction of ulceration and severe gastritis in Mongolian gerbi by *Helicobacter pylori* infection. // *J.Med.Microbiol.* – 1997. – Vol.46. – P.391-397.

583. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y.Y., Stamm W.E. Nosomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 1998; 32: 204-210.

584. McNulty C.A.M., Gearty J.C., Crump B. et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: Investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycine ethylsuccinate // *Br. J. Med.* – 1986. – Vol.293. – P.645-649.

585. Medraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Gastroenterol.* 1995 (suppl 1):49-54.

586. Medraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11(suppl.1): 43-53.

587. Medraud F., Cayla R., Lamouliatte H., Bouchard S. Surveillance or *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at a national level (abstract). *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1368.

588. Meining A., Kroner G., Stolte M. Animal reservoirs in the transmission of *Helicobacter helmannii* – results of a questionnaire-based study. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. -№ 33. – P.795-8.

589. Metz D. C., Piseigna J. R., Ringham G. L. et al. Prospective study of the efficacy and safety of lansoprazole in Zollinger – Ellison syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 245 – 256.

590. Mitchell H.M., Bohane T., Hawkes R.A., Lee A., et al. *Helicobacter pylori* infection within families. // *Int.J.Med.Microbiol.Virol.Parasitol.Infect.Dis.* – 1993. - № 57. – P.128-36.

591. Mitchell H.V., Lee A., Bohan T.D. Evidence for person – to – person spread of *Campylobacter pylori* // In: Rathbone B.J., Heatley R.V. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. – Blackwell; Oxford, 1989. – P.197-202.

592. Modlin I.M. From prout to the proton pump.: Schnetztor- Verlag Gmbll D-Konstanz; 1996.

593. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment.: Schnetztor- Verlag Gmbll D-Konstanz; 1998.

-
594. Nahazawa S., Nagashima E., Samliff M. Selective binding of sucralfate to gastric ulcer in man // *Old.Sci.* – 1986. - Vol. 26, №4. – P. 297 – 300.
595. Nguyen A.M., Engstrand L., Genta R.M., et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription – polymerase chain reaction. // *J.Clin.Microbiol.* – 1993. - № 31. – P.783-7.
596. NIH consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // *J.A.M.A.* – 1994. – Vol. 272. – P. 65-69.
597. O'Connor H.J., Kanduru C., Bhutta A.S. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Postgrad. Med. J.* 1995; 1: 90-93.
598. Oderda G. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. // *Can. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol.13, № 7. – P.595-7.
599. Oderda G., Ponzetto A., Boero M., et al. Family treatment of symptomatic children with *Helicobacter pylori* infection. // *Ital.J.Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. - № 29. – P.509-14.
600. Okui M., Fukuda Y., Yamamoto I. et. al. *Helicobacter pylori* infection affects gastric ulcer healing in Japanese monkeys // *J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol.33. – Suppl. 10. – P. 26-30.
601. Olsson K., Wadstrom T., Tyszkiewicz T. *Helicobacter pylori* in dental plaque. // *Lancet.* – 1993. – Vol.341. – P.956-7.
602. Orlovskaja J., Jarosz D., Pachlewski J., Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90;2152-2159.
603. Osato M.S., Ayub K., Le H.H., Reddy R., Graham D.Y. Houseflies are an unlikely reservoir or vector for *Helicobacter pylori* . // *J.Clin. Microbiol.* – 1998. - № 36. – P.2786-8.
604. Ostrouch M. Histophysiologische untersuchungen uber die hauptdrusen des Magens. I. Die bedeutung der belegezellen im sekretionsprozess. *Z. Zellforsch.* 1936; 26: 424-438.
605. Pai R., Tarnawski A. Signal transduction cascades triggered by EGF receptor activation // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – Suppl. 1. – P. S14-S22.
606. Pai R., Wyle F.A., Cover T.L. et. al. *Helicobacter pylori* culture supernatant interferens with epidermal growth factor-activated signal transduction in human gastric KATO III cells // *Amer. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 152. – P. 1617-1624.
607. Parente F., Manconi G., Sangaletti O., et al. Prevalence *Helicobacter pylori* infection and related gastroduodenal lesions in spouses of *Helicobacter pylori* positive patients with duodenal ulcer. // *Gut.* – 1996. - № 39. – P.629-33.
-

608. Parker C. W. Drug allergy. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 511, 732, 957.

609. Paulus H.E. Government affairs. FDA arthritis advisory committee meeting: risk of agranulocytosis/ aplastic anemia, frank pain, and adverse gastrointestinal effects with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Arthr. and Rheum.* – 1987. – Vol. 30. – P.593-595.

610. Perez D., Navaganow C., Russel S.C., Becker D.R. Gastric carcinoma after peptic ulcer surgery. *Am. J. Surg.* 1984; 50: 10: 538-540.

611. Peterson L.M., Broks S.R. Lethal pancreatitis. Diagnostic dilemma. *Am. J. Surg.* 1979; 137: 4: 491-496.

612. Peura D.A. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis // *Am. J. Med.* - 1996. – Vol. 100 (suppl. 5A). – P. 19 – 25.

613. Pieramico O., Fabritius P., Malferthainer P. Relationship among reflux-like symptoms, esophageal pH-metry and *Helicobacter pylori* infection. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 1990; 78: 8.

614. Pinatel-Lopasso F. Peptic ulcer: late complications of the surgical treatment. *Rev. Gastroenterol. Peru* 1995 Sep – Dec; 15: 3: 273-281.

615. Piotrowski J. et. al. Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide // *Ibid.* – P.203-211.

616. Pounder R. Silent peptic ulceration: deadly silence or golden silence?// *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 96. – P.626-631.

617. Quay W.B., Ma Y.H. Demonstration of gastrointestinal hydroxyindole – O- methyl transferase // *IRCS med. Sci.* – 1976. – Vol. 4. – P. 563.

618. Que F.G., Gores G.J., Cell death by apoptosis.// *Gastroenterol.* – 1996. – Vol.110. – P.1238-1243.

619. Rabeneek L., Ransohoff D. F. Is *Helicobacter pylori* a cause of duodenal ulcer? A methodologic critique of current evidence (see comments) // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. - Suppl. 6. – P. 566-572.

620. Raikhlin N.T., Kvetnoy I.M., Tolkachev V.N. Melatonin may be synthesized in enterochromaffin cells// *Nature.* – 1975. – Vol. 255. – P. 344-345.

621. Ricci Y., Ciacci C., Zarrili R. et. al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation in vitro: role of VacA and CagA// *Infect. and Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P.2829-2833.

622. Rokkas T., Ladas S., Liatsos C. et. al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis // *Ibid.* – Suppl. 2. – P. 17.

623. Romano M., Ricci V., Di Popolo et. al. *Helicobacter pylori* upregulates

expression of epidermal growth factor-related peptides, but inhibits their proliferative effect in MKN 28 gastric mucosal cells // *J.clin. Invest.* – 1998. – Vol.101. – P.1604-1613.

624. Rothenbahr D., Bode G., Berg G., et al. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. // *J.Infect.Dis.* – 1999. - № 27. – P.398-402.

625. Roy P. K., Venson D. J., Shojamanesh H. et al. Zollinger – Ellison syndrome Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (6): 195 – 197.

626. Rudi J., Kuck D., von Herbay A.P. et. al. *Helicobacter pylori* induced apoptosis is mediated by the CD95 (FAS) receptor and ligand system // *Ibid.* – Suppl.2. – P. 4.

627. Rugge M., Cassaro M., Baffa R. et al. Histological findings of *Helicobacter pylori* infection in reflux gastritis. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 1990; 78: 77.

628. Ruiz B., Rood J.C., Fontham E.H., et al. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti- *Helicobacter pylori* treatment. // *Am.J.Gastroenterol.* – 1994. – Vol.89.- P.533-9.

629. Russo F., Messa C., Amati L. et. al. The influence of *Helicobacter pylori* eradication on the gastric mucosal content of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and their common receptor // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 271-275.

630. Ruzniewski P., Amouyal P., Amouyal G. et al. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with the Zollinger – Ellison syndrome. *Surgery* 1995; 117: 629 – 638.

631. Sakai N., Tatsuta M., Hirasava R. et. al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with hamartomatous fundic polyps. *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43 (4); 766-773.

632. Schechter A.B., Aruin L.I., Milovanova S.P., Gorodinskaya V.S. Granulations- und Narbengewebs von chronischen Magengeschwuren // *Zbl. Pathol.* – 1993. – Bd. 139. – S.17-24.

633. Scheiman J.M. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management // *Dig. Dis.* – 1994. – Vol. 12. – P. 210-222.

634. Scheiman J.M. NSAIDs, gastrointestinal injury and cytoprotection // *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* – 1996. – Vol. 25. – P.279-298.

635. Schoen R.T., Vendor R. J. Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastric damage // *Amer. J. Med.* – 1989. – Vol. 86. – P.449-458.

-
636. Schorrock C.J., Prescott R.J., Rees W.D.W. The effects of indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 334-336.
637. Shimada M., Ina K., Ando T. et al. Is gastric ulceration associated with epithelial apoptosis mediated by FAS/FAS ligand system? // *Ibid.* – Suppl. 2. – P. 19.
638. Siewert R., Muller C. Proximal - gastrische vagotomie – eine. *Wischenbilanz Chirurg* 1981; 8: 511-518.
639. Silverstein F.E. New Strategies for prevention of serious upper GI complications from NSAIDs: lessons from the mucosa trial // *New stand. arthr. care.* – 1996. - №1. – P.2-6.
640. Sito E., Konturek S.J., Bielanski W., Stachura J. Helicobacter pylori infection after gastrectomy and vagotomy in duodenal ulcer patients. *J. Physiol. Pharmacol.* 1996 Mar; 47: 1: 229-237.
641. Slomiany B.L., Nishikawa H., Bilski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro // *Am.J.Gastroentrol.* – 1990. – Vol. 85. – P.390-393.
642. Slomiany B.L., Piotrowski J., Slomiany A. Susceptibility of growth factors to degradation by Helicobacter pylori protease: effect of ebrotidine and sucralfate // *Biochem. Mol. Biol. int.* – 1996. – Vol. 40. – P. 209-215.
643. Slomiany B.L., Nishikawa H., Bilski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 85. – P. 390-393.
644. Sobala G.M., Crabtree J.E., Penrith J.A. et al. Screening dyspepsia by serology to Helicobacter pylori // *Lancet.* – 1991. - № 1. – P.94-96.
645. Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease // *Ann. intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P.317-319.
646. Somerville K., Faulkner G., Langman M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bleeding peptic ulcer // *Lancet.* – 1986. – Vol. 1. – P. 462 – 464.
647. Stabile B.E., Passaro E. Recurrent peptic ulcer. *Gastroenterology* 1976; 70: 1: 124-135.
648. Stamm B. et al. Gastric producing tumours and the Zollinger – Ellison syndrome. In: *Endocrine pathology of the gut and pancreas.* CRC Press 1991:212 – 226.
649. Steinqbigel N.M. Macrolides and clindamycin. In: Mandell G. L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.) *Principles and Practice of infectious diseases.* 4th ed. New York; 1995: 334-346.
-

650. Sun D.C., Roth S.H., Mitchell C.S., Englund D.W. Upper gastrointestinal disease in rheumatoid arthritis // *Amer. J. Dig. Dis.* – 1974. – Vol. 19. – P. 405-410.

651. Suzuki J., Mine T., Kobayasi I., Fujita T. Relationship between the eradication of *Helicobacter pylori* and the healing pattern of peptic ulcer // *J. clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P.S159-S162.

652. Suzuki M., Suzuki H., Kitanora T. et al. Treatment with a proton pump inhibitor promotes corpus gastritis in patients with *Helicobacter pylori* – infected antrum-predominant gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. – Vol. 16. – P. 159-165.

653. Taha A., Dahill S., Morran C. et al. Neutrophils, *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology.* 1999; 116 (2): 254-258.

654. Takaishi O., Fujiwara Y., Fucuda T. et. al. Prostaglandin inhibits production of proinflammatory cytokines by human monocytes when stimulated by *Helicobacter pylori* // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. – Suppl. 3. – P. 392.

655. Tarnawski A., Hollander O., Kranke W.S. et al. Does sucralfate affect the norreal gastric mucosa ?// *Gastroenterology.* - 1986. - Vol. 90, №4. – P. 893 – 905.

656. Tarnawski A.S., Jones M.K The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways // *J. clin. Gastroenterol.* – 1998. - Vol. – Suppl. 1. – P. S12-S20.

657. Tarnawski A.S., Tanoue K., Santos A.M., Sarfeh I.J. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Suppl. 210. – P.9-14.

658. Terjesen T., Ericksen H.G., Schmid E. Carcinoma of the gastric stump after operation for benign gastroduodenal ulcer. *Acta Chir. Scand.* 1976; 142: 3: 256-260.

659. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.

660. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K., et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces.// *Lancet.* – 1992. – Vol.340. – P.1194-5.

661. Tytgat G.N.J., Rauws E. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease // *Gastroenterol. Clin. Amer.* – 1990. – Vol. 19. – P.183-196.

-
662. Valle J., Sipponen P., Pajares J.M. Geographical variation in *Helicobacter pylori* gastritis and gastric cancer // *Current opinion in Gastroenterology*. – 1997. - № 13. – P.35-39.
663. van der Hulst R. W. M., Keller J.J., Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J. Treatment of helicobacter infection // *Ned. T. Geneesk.* – 1996. – Vol. 140, № 18. – P.967-970.
664. Vane J.R., Bolting R.M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview // *Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential* / Eds J. Vane, R. Bolting. – Boston, 1997. – P. 1-17.
665. Versalovic J., Kibler K., Smell S., Graham D.I., Go M.F. Mutation in 23 S ribosomal RNA confer claritromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37 (suppl 1): 62-67.
666. Vincent P., Gottrand F., Pemes P., et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. // *Gut*. – 1994. – Vol.35. – P.313-6.
667. Wallace J.L., Granfer D.N. Pathogenesis of NSAID gastropathy: a neutrophil the culprit // *TIPS*. – 1992. – Vol. 13. – P. 129-130.
668. Walsch J., Petersen W. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 15: 984-991.
669. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
670. Weinel R. J., Neuhaus C., Stopp J. et al. Preoperative localisation of gastrointestinal endocrine tumors using somatostatin-receptor scintigraphy. *Ann. Surg.* 1993; 218: 640 – 647.
671. Whittle B.J.R. Mechanisms underlying gastric mucosa damage induced by indomethacin and bile acid, and the action of prostaglandins // *Brit. J. Pharmacol.* – 1977. – Vol. 60. – P. 455-460.
672. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K.D. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-NoI*)// *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol.17(suppl 80). – P.11-16.
673. Williams J., Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31 suppl.: 11-26.
674. Yaga K., Reiter R.J., Richardson B.A. Tryptophan loading increases day-time serum melatonin levels in intact and pinealectomized rats // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 52. – P. 1231-1238.
675. Yamada T., Alpers D.H., Owyang C. et al. *Textbook of gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995. – P.367.
-

676. Yang H., Tache Y. // Gastrointestinal Tract and Endocrine System Proceedings of the 77th Falk Symposium (Part 1 of the Gastroenterology Week Freiburg 1994). – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht / Boston/ London, 1995. – P.39-49.

677. Yang H., Zhang X., Tache Y. et al. // Gastrointestinal Tract and Endocrine System Proceedings of the 77th Falk Symposium (Part 1 of the Gastroenterology Week Freiburg 1994). – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht / Boston/ London, 1995. – P.77-83.

678. Yoshida N., Granger D.N., Evans D.G. et. al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 105. – P.1431-1440.

Монография

Авраменко Анатолий Александрович

Гоженко Анатолий Иванович

Гойдык Виктор Степанович

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ
Очерки клинической патофизиологии

Компьютерная верстка, дизайн: *Соколова Ж.Ю.*

Корректурa – *Хома А.В.*

Подписано в печать 15.10.2008 г. Формат 60x84/ 16. Бумага офсетная.
Печать офсетная . Усл. печ. л. 19. Зак. № 238 Тираж 300 экз.

Отпечатано в ООО «РА «АРТ-В»
Одесса, ул. Комитетская, 24



АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ АВРАМЕНКО

Руководитель проблемной лаборатории по вопросам хеликобактериоза при 3-ей городской больнице (г. Николаев), врач высшей категории. В 2002 году защитил кандидатскую диссертацию по теме: "Роль хеликобактерной инфекции в этиологии и патогенезе язвенной болезни 12-ти перстной кишки".

Автор 117 печатных работ, в том числе 1 монографии, 7 патентов на изобретения по формам лечения и диагностики хронического хеликобактериоза.



АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ ГОЖЕНКО

Директор Украинского НИИ медицины транспорта МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета.

Автор более 850 научных работ, среди которых более 25 монографий, 5 учебников и 60 изобретений.

Один из создателей экспериментальной нефрологии и клинической патофизиологии в Украине.



ВИКТОР СТЕПАНОВИЧ ГОЙДЫК

В 1997 году окончил Одесский государственный медицинский университет по специальности "Лечебное дело". С 1999 по 2002 год работал хирургом в Центре желудочно-кишечных кровотечений.

С 2006 года заведующий стационарным отделением Одесского областного центра СПИДА, врач первой категории.

Автор нескольких научных работ, посвященных экспериментальному изучению язвенной болезни, 4-х патентов на изобретения по усовершенствованию методик оперативного вмешательства на брюшной полости.