

И.А. Литовский, А.В. Гордиенко

Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящее время патогенез язвенной болезни рассматривается как результат нарушения равновесия между действием факторов агрессии и защиты. При этом персистенция *Helicobacter pylori*, соляная кислота, пепсин и желчные кислоты считаются основными факторами агрессии. В то же время, *Helicobacter pylori*, являясь условно-патогенным микробом, проявлять свои патогенные свойства может лишь в случае утраты контроля над ним со стороны макроорганизма. В соответствии с общебиологическими закономерностями, представление о патогенезе заболевания должно соответствовать его морфологическому субстрату. В таком случае, в формировании гастродуоденальных язв, микроб и соляная кислота могут играть лишь вспомогательную роль. Считаем, что основной причиной возникновения язвенного дефекта является наличие локальной гипоплазии сосудов мелкого или среднего калибра в желудке и/или двенадцатиперстной кишке. Прочие известные факторы, в том числе *Helicobacter pylori* и соляная кислота и опосредованно способствуют усилению локальной ишемии до критической величины, в результате чего формируется локальный язвенный дефект в двенадцатиперстной кишке или желудке. Полагаем, что язвенная болезнь является следствием врождённой, а симптоматические гастродуоденальные язвы – приобретенной локальной гипоплазии сосудов мелкого или среднего калибра в желудке и/или двенадцатиперстной кишке.

Ключевые слова: язвенная болезнь, симптоматические гастродуоденальные язвы, сосудистый фактор, гипоплазия сосудов двенадцатиперстной кишки или желудка, *Helicobacter pylori*, условно-патогенные микробы, соляная кислота, свободнорадикальное и перекисное окисление.

За два века с момента опубликования в России первого фундаментального труда о язвенной болезни (ЯБ) Федором Уденом (1816 г.) выявлено несколько десятков факторов риска. При этом выявление почти каждого очередного фактора сопровождалось выдвижением новой гипотезы о механизмах формирования данного заболевания. Открытие в 1983 г. Warren J. и Marshall B. *Helicobacter pylori* (HP) привело к пониманию особой роли инфекционного фактора в патогенезе гастродуоденальных язв. В результате, сформировалась устойчивая точка зрения: «Нет бактерии HP – нет и геликобактер-ассоциированной ЯБ» [20].

Следует отметить, что каждая из ранее существовавших гипотез, в том числе и инфекционная, давала возможность понять какой-то отдельный фрагмент патогенеза, составить же общее представление о механизме формирования ЯБ в целом, с уяснением роли каждого из факторов не удавалось. В связи с этим, H. Shay et D.C.H. Sun [19] предложили ранее выявленные факторы и те, которые будут установлены в будущем, условно разделить на «факторы агрессии» и «факторы защиты». Патогенез ЯБ предложено рассматривать как результат нарушения равновесия между двумя указанными группами причин. Схематически он был изображён в виде чаш весов, которые получили известность как «весы Шэя». Усиление факторов агрессии на одной чаше или ослабление факторов защиты на другой ведёт к нарушению равновесия и возникновению язвы в желудке или двенадцатиперстной

кишке. Персистенция HP, соляная кислота, пепсин и желчные кислоты признаны основными факторами агрессии, а слизь, секреция бикарбонатов, гидрофобность поверхностного эпителия, кровотоков и клеточное обновление эпителия, синтез простагландинов и других медиаторов, в частности оксида азота, – компонентами протекции слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Частные механизмы развития симптоматических гастродуоденальных язв определяются, в первую очередь, этиологией тех заболеваний, на фоне которых язва возникла [2]. Следует отметить, что в предлагаемом подходе стирается грань между такими понятиями, как «язвенная болезнь» и «симптоматические гастродуоденальные язвы».

В соответствии с меняющимися представлениями о патогенезе, в литературе можно встретить самые разные определения ЯБ. Не вдаваясь в детали, приведём то, которое дано в клинических рекомендациях по гастроэнтерологии [4]. Согласно данному определению, ЯБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии, основное проявление которого – образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего (в отличие от эрозий) в подслизистый слой.

Выделение в патогенезе гастродуоденальных язв особой роли HP и гиперхлоргидрии обусловлено, в основном, двумя обстоятельствами: 1) в большинстве случаев при язвенной болезни выявляется HP и

гиперхлоргидрия; 2) антигеликобактерная терапия, включающая использование блокаторов протонной помпы оказалась наиболее эффективной в лечении гастродуоденальных язв. При этом не все язвы сопровождаются гиперхлоргидрией и не у каждого язвенника выявляется НР. К настоящему времени есть основание констатировать, что НР-инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций человека и встречается более чем у 50% населения в мире [15, 18]. В отчёте согласительной конференции Маастрихт IV отмечено, что в 2010 г. распространенность инфекции НР в мире колебалась от 7 до 87%. В Европе данный показатель в среднем составлял 30%.

В литературе имеются сообщения о том, что НР определяется у 90–95% пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки и 70–85% – с язвами желудка [3]. Однако приводятся данные и о более высокой распространённости НР-негативных гастродуоденальных язв (20–30% дуоденальных и 40–50% желудочных) [8, 13, 16,]. В целом, распространённость НР среди больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки вполне сопоставима с распространённостью данной инфекции в популяции.

Когда речь идёт об утверждении, что какой-то микроорганизм является возбудителем какого-либо заболевания, мы не можем не упомянуть о постулатах, сформулированных Кохом. В концентрированном виде они выглядят следующим образом:

- микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых;
- микроорганизм должен быть выделен от больного человека (или животного) и его штамм должен быть выращен в чистой культуре;
- при заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает;
- микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально заражённого человека (или животного).

Первые три постулата известны также под названием триады Коха. Ранее считалось, что сформулированные постулаты носят универсальный характер при определении роли какого-либо микроорганизма в возникновении любого инфекционного заболевания. Следует признать, что благодаря именно постулатам Коха сформировалась такая клиническая дисциплина как «инфекционные болезни». В рамках именно данного раздела медицины рассматриваются те инфекционные агенты и заболевания ими вызываемые, которые полностью или даже с определёнными ограничениями соответствуют сформулированным постулатам. В микробиологии данные агенты получили статус «патогенных микробов» (облигатно-патогенных микробов) [7]. Отличительной особенностью инфекционных болезней является ряд признаков, которые выглядят следующим образом. Во-первых, каждый инфекционный агент вызывает свою специфическую для него инфекционную болезнь и локализуется в том или ином органе и ткани, в соответствии с собственным патогенезом. Во-вторых,

во взаимоотношениях с макроорганизмом хозяина, победителем, как правило, может быть кто-то один. В-третьих, поддерживать своё существование в природе инфекционный агент может благодаря высокой контагиозности. С учётом изложенного, инфекционные болезни требуют не только специального лечения, но, в том числе, изоляции от окружающих и выполнения специальных противоэпидемических мероприятий.

Помимо «патогенных микробов» в микробиологии выделяют свыше 400 видов «условно-патогенных микробов» (УПМ) [7]. УПМ вызывают болезни у человека лишь при определенных условиях. Главной отличительной особенностью является то обстоятельство, что они способны существовать в организме здорового человека. В отличие от облигатно-патогенных, УПМ не обладают факторами активного проникновения во внутреннюю среду, подавления защитных сил организма, не выделяют экзотоксины. Заболевания, обусловленные УПМ, по многим признакам отличаются от таковых, вызванных облигатно-патогенными микробами. Во-первых, УПМ не имеют строго выраженной органной локализации: один и тот же вид может быть причиной поражения многих органов. Во-вторых, УПМ-инфекции полиэтиологичны: одна и та же клиническая форма (пневмония, менингит, отит и др.) может быть обусловлена, по существу, разными УПМ. В-третьих, клиническая картина УПМ-инфекций мало специфична и в большей мере зависит от пораженного органа, чем от этиологии агента. В-четвертых, УПМ-инфекции часто протекают как смешанные (микст) инфекции. Они нередко наслаиваются на уже имеющиеся инфекционные и неинфекционные заболевания (т.е. являются вторичными инфекциями) и вызываются совокупностью, ассоциацией возбудителей. В-пятых, УПМ-инфекциям свойственно острохроническое или хроническое течение, что связано с ослабленной элиминирующей способностью организма людей. В-шестых, хотя УПМ-инфекции начинаются как локальный процесс, при них всегда сохраняется потенциальная возможность к развитию септикопиемии и метастазированию. В-седьмых, эффективность терапии, включая антимикробную, при многих формах УПМ-инфекции мала, что обусловлено большей устойчивостью УПМ к антимикробным препаратам, недостаточной активностью факторов естественного иммунитета и сниженной способностью организма к развитию действенного иммунного ответа на антигены УПМ [12].

Никому не удалось воспроизвести на себе третий постулат Коха, принимая чистую культуру НР. Результат, которого удалось добиться, можно назвать «острым гастритом», воспроизвести же язву не удалось. Данный факт является убедительным доказательством того, что УПМ-НР может проявлять существенные патогенные свойства лишь после выхода из под контроля хозяина.

Считаем, что прежде, чем приступать к поиску главного фактора язвообразования, следует ответить на вопрос, в чём заключается принципиальное отличие язвенной болезни от симптоматических гастродуоденальных язв?

С этой целью, методом случайной выборки нами осуществлен анализ 167 историй болезни больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что первый пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет (65 случаев), второй – отмечен в возрасте 50 лет и старше (102 случая). Полагаем, что у больных, входящих в каждую из двух возрастных групп, должны быть свои как патогенетические, так и клинические особенности.

Установлено, что язвы у больных, входящих в первую группу всегда выявлялись вне связи с другими заболеваниями или воздействием каких-либо химических, физических или психических факторов. У больных второй группы язвы всегда сочетались с каким-либо острым или обострением хронического заболевания, воздействием химических, физических или психических факторов. Тот факт, что язвы у пациентов первой группы возникают вне связи с какой-либо сопутствующей патологией и в молодом возрасте, даёт основание не только предполагать, но и утверждать, что заболевание носит врождённый характер. Предрасположенность к язвообразованию, очевидно, может передаваться по наследству.

С учетом изложенного можно утверждать, что под ЯБ следует понимать самостоятельную нозологическую форму, при которой язва в желудке и/или двенадцатиперстной кишке формируется в пределах слизистой с подслизистой или всех оболочек стенки органа. При этом её возникновение не связано с другими заболеваниями или воздействием каких-либо химических, физических или психических факторов. В последующем ЯБ может сочетаться с любой другой патологией, но начинается она всегда как самостоятельное заболевание.

Симптоматическими следует считать язвы в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, которые впервые возникают, как правило, в возрасте старше 50 лет (реже возможно и в более молодом возрасте), на фоне острых или обострения хронических заболеваний, воздействия химических, физических или психических факторов. Приведенные определения существенно сокращают рамки понятия «язвенная болезнь» и, напротив, расширяют границы для оценки язв «симптоматических» [6].

Если каждое заболевание имеет собственный морфологический субстрат, то это означает, что представление о патогенезе должно в обязательном порядке объяснять механизм формирования этого специфического субстрата. Считаем, что данное правило является универсальным и применимым к любому заболеванию.

Главным морфологическим субстратом ЯБ и при симптоматических гастродуоденальных язвах является ограниченный язвенный дефект (реже два и более) в желудке или двенадцатиперстной кишке, проникающий, как минимум, в подслизистый слой органа. С учётом данного обстоятельства роль ключевого может играть только сосудистый фактор, так как только локальная ишемия может вызвать ограниченный некроз. Подобное предположение впервые высказывалось Вирховым еще

в XIX в. Он считал, что ишемия может быть обусловлена эмболиями и тромбозами разнообразного происхождения. Однако морфологические исследования показали, что тромбы в сосудах могут быть обнаружены не всегда. В связи с этим, значение сосудистого фактора, представленного Вирховым, было быстро забыто.

Чтобы ответить на вопрос о предполагаемой роли сосудистого фактора в процессе формирования гастродуоденальных язв, мы провели эксперимент. Среди известных моделей выбрали ту, при которой образующиеся язвы, имеют большое морфологическое сходство с язвами желудка или двенадцатиперстной кишки у человека. Речь идёт об ацетатной модели S. Okabe с соавторами [17]. Суть модели заключается в том, что на брюшину желудка крысы на 45 наносится 70% уксусная кислота на площадь диаметром 4 мм. После удаления кислоты фильтровальной бумагой, брюшная стенка послойно ушивается. Спустя месяц, после декапитации животных под эфирным наркозом, проводится макроскопическое исследование состояния слизистой оболочки желудка. Язвы у животных при данной модели формируются не во всех случаях. Мы предположили, что механизм формирования язвы обусловлен не токсическим действием уксусной кислоты, а острым тромбозом сосудов с формированием локальной ишемии. Для проверки собственных предположений о зависимости язвообразования в желудке от состояния кровоснабжения, выполнен эксперимент на 10 беспородных крысах самцах массой 250–300 г с использованием ацетатной модели. У каждого животного кислота наносилась в двух местах. Первый участок располагался в проекции артерии, отходящей непосредственно от сосуда по малой или большой кривизне желудка, второй участок располагался в «бессосудистой» зоне, то есть там, где не было видимых глазом сосудов. Спустя месяц после нанесения уксусной кислоты на серозную оболочку желудка установлено, что при применении кислоты в «бессосудистой» зоне язвы в желудке не возникали. При нанесении же в проекции сосудистого пучка у всех животных формировались хронические язвы на слизистой оболочке желудка правильной, круглой формы, диаметром 4 мм, окруженные валом инфильтрации с конвергенцией складок к язве. Таким образом, было установлено, что механизм формирования ацетатных язв не токсический, а сосудистый. Острая ишемия в бассейне одной из артерий желудка среднего калибра способствует формированию классических локальных язв [6].

Выяснив характер морфологических изменений в желудке при острой ишемии на уровне артерий среднего калибра, мы решили уточнить характер возможных изменений в желудке при системных гемодинамических расстройствах. Подобные расстройства могут возникать при самой различной патологии. Прежде всего, это многочисленная группа заболеваний, сопровождающихся лево- или правожелудочковой сердечной недостаточностью, органическими поражениями магистральных сосудов (аорта, чревная и мезентериальные артерии), заболевания, сопровождаемые портальной

гипертензией, системной гипо- или гиперволеимией. В качестве универсальной модели, обобщающей все виды перечисленной патологии, использован острый экстравазальный стеноз чревной стволы на 50% от исходного диаметра, воспроизведённый на 60 беспородных белых крысах-самцах массой 250–300 г. После формирования стеноза животных выводили из опыта в сроки от 3 часов до 80 суток. В желудке у животных с экстравазальным стенозом стволы чревной артерии оценивались в динамике, прежде всего, макроскопические, гистологические и электронно-микроскопические изменения. Также в тканях всех слоев желудка определялось содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), общее содержание фосфолипидов и их фракций [6]. В последующем результаты собственных исследований сопоставлялись с результатами исследований, проводимых группой авторов [10] на той же модели, но анализировавших другие показатели в тканях желудка (определялось содержание макроэргов, кальция, неорганического фосфора пепсина, серомукоидов, обмен электролитов в желудке).

Показано, что острый 50% экстравазальный стеноз чревной артерии ведёт к падению потенциала пластических реакций и усилению интенсивности реакций свободнорадикального и перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран, сопровождается падением уровня общих фосфолипидов, набуханием митохондрий, деструкцией крист в них, образованием разрывов цитоплазматических мембран. Нарушение структуры мембран ведёт к падению синтеза и активности ферментов и интенсивности катализируемых ими реакций. Именно этим и следует объяснять снижение уровней цАМФ, катехоламинов, креатинфосфата, общего кальция, серомукоидов и пепсина в данном эксперименте. Повышение содержания неорганического фосфора, в первую очередь, служит показателем распада макроэргов и фосфолипидов до составляющих их элементов. Набухание цитоплазмы и митохондрий эпителия, стромы слизистой оболочки желудка, дискомплексация эпителия желез расценены как морфологический эквивалент нарушения трансмембранного транспорта электролитов. Нарушение осмотического и онкотического равновесия в клетках ведёт к их гибели. Нарушение структуры и энергообеспеченности эпителия желудка в условиях ишемии ведёт к тому, что активный и облегченный транспорт электролитов заменяется диффузионным, следствием чего является увеличение содержания ионов натрия, калия и хлора в желудочном содержимом, протоны водорода начинают двигаться по градиенту концентрации в стенку желудка. Учитывая наличие обширных зон нарушения микроциркуляции с депонированием в сосудах стромы желудка большого количества форменных элементов крови, активацией процессов свертывания, фибринолиза, кининогенеза, тромбообразования, следует признать, что в зоне ишемии депонируется большое количество базофилов и тромбоцитов, которые являются важными формами депонирования и транспорта различных веществ в крови. Увеличение уровня серотонина и ги-

стамина может косвенно свидетельствовать о степени выраженности сладж-синдрома, адгезии и агрегации тромбоцитов, в первую очередь, в капиллярах. Таким образом, к ишемии вследствие стеноза магистрального сосуда присоединяется ишемия за счет обструкции на уровне капилляров. Это дополнительно усугубляет выраженность изменений в тканях желудка и, прежде всего, в эпителии желез. В результате, стойкая ишемия завершается некрозом эпителия, его отторжением и обнажением подлежащего слоя соединительной ткани. Этот слой в норме изолирован от действия желудочного содержимого, с некрозом же эпителия устраняется и препятствие для действия протеолитических ферментов.

Полученные данные убедительно показывают, что если острая локальная ишемия способствует формированию локального язвенного дефекта на слизистой оболочке желудка, то ишемия различного генеза на уровне стволы чревной артерии способствуют формированию на слизистой оболочке желудка обширных очагов некроза.

Экспериментально убедившись в высокой вероятности того, что сосудистый фактор может играть определяющую роль в формировании гастродуоденальных язв, необходимо ответить и на второй вопрос. Каким должен быть морфологический субстрат сосудистой недостаточности, принимающих участие в формировании гастродуоденальных язв? В норме, для различных отделов желудка характерна неравномерность распределения кровотока. 80% циркулирующей в желудке крови проходит через тело и только 20% – через антральный отдел. Также установлено, что распределение кровообращения в мышечном слое желудка человека составляет $26 \pm 14\%$, в слизистой и подслизистой оболочках $74 \pm 14\%$ от общего кровообращения в желудке [14].

Из числа обследованных нами больных, язвы с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки выявлены у 102 больных, в желудке – у 65. Соотношение мужчин и женщин 114:53. В соответствии с изложенными представлениями, все обследованные больные разделены на две группы: в первую включены 65 случаев, при которых язвы выявлялись вне связи с другими заболеваниями – ЯБ (соотношение мужчин и женщин – 55:10); во вторую – 102 случая язв желудка или двенадцатиперстной кишки, возникших в зрелом или пожилом возрасте на фоне сопутствующих или предшествовавших заболеваний – симптоматические гастродуоденальные язвы (соотношение мужчин и женщин – 59:43).

Из 167 больных 82 человека были прооперированы по поводу различных осложнений (кровотечения, перфорации, пенетрации или их сочетания), возникших на фоне консервативного лечения. У прооперированных больных (82 макропрепарата) проведено исследование сосудов периульцерозной области в макропрепаратах иссечённых краев язвы [6]. У всех больных в послеоперационном материале проводилась гистологическая морфометрия различных сегментов со-

судистого русла. При изучении сосудов в окружности язвы у прооперированных больных обеих групп установлено, что в области краев язвы артериолы, вены и капилляры развиты, фактически в той же степени, что и в пределах непораженной слизистой оболочки. У всех больных в перивенулярном и перикапиллярном пространствах многих сосудов краев язв отмечалась выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация. В области дна язв артериолы и вены практически отсутствовали, а сеть капилляров была в 6–9 раз гуще, чем в пределах интактных тканей [6].

Главной находкой морфометрических исследований оказался факт обнаружения локальной недостаточности развития артериол и венул в области дна практически всех язв. Данный факт подтверждает справедливость предположения о существовании локальной ишемии в периульцерозной области. При этом физиологическая неравномерность развития сосудов дополняется постоянно существующей врожденной или приобретенной локальной гипоплазией выше расположенных сосудов желудка или двенадцатиперстной кишки мелкого или среднего калибра.

Поскольку локальная сосудистая недостаточность существует постоянно, а язвенный дефект формируется циклически, с чередованием фаз обострения и ремиссии заболевания, есть основание считать, что постоянно существующая ишемия сама по себе не является критической. Для формирования локального некроза она должна быть усилена до определенной пороговой величины. Обсуждая условия формирования экспериментальных язв у крыс, следует отметить исключительную важность таких факторов, как пол и возраст животного. Однако, помимо этих факторов риска, следует отметить ещё один не менее важный. Идеальным временем года для воспроизведения стрессовых язв является осень, весна или зима. При многих моделях воспроизвести язвенные поражения летом практически невозможно. Любой гастроэнтеролог знает, что данное правило является универсальным и для человека. Хорошо известно, что максимальными пиками заболеваемости для любых гастродуоденальных язв являются весна и осень. Летом у большинства больных наступает медикаментозно индуцированная или спонтанная ремиссия. Считаем, что объяснить данный факт можно, прежде всего, результатом влияния геомагнитного поля не только на человека, но и на животных.

С изменением силы электрического и магнитного поля меняется и интенсивность реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов всех типов клеточных мембран, располагающихся в магнитном поле [9]. Таким образом, изменение величины магнитного поля Земли может оказывать стабилизирующее или дестабилизирующее действие на все типы клеточных мембран в организме.

Обобщая изложенное, патогенез язвенной болезни можно представить следующим образом. Основной причиной возникновения язвенного дефекта следует считать наличие генетически обусловленной насле-

дуемой или ненаследуемой локальной гипоплазии сосудов мелкого или среднего калибра в желудке и/или двенадцатиперстной кишке. Постоянно существующая локальная ишемия не является критической и для достижения пороговой величины должна быть дополнительно усилена.

Усилению постоянно существующей стойкой локальной ишемии слизистой оболочки желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки до пороговой величины способствуют:

- гастродуоденальная дисмоторика обусловленная гипер- или гипохлоргидрией, стрессом, нарушением кортико-висцеральной, висцеро-висцеральной регуляции, нарушением режима питания, едой наспех, всухомятку, с большими интервалами между приемами пищи, сопутствующими изменениями гормонального баланса (прежде всего, эстрогенов) и другими причинами;

- прямое повреждающее действие экзотоксинов НР на цитоплазматические мембраны клеток, располагающихся в бассейне ишемии. НР и другие микроорганизмы, размножаясь в очаге первично асептического воспаления, способствуют накоплению большого количества экзотоксинов. Последние, действуя на различные типы клеточных мембран, оказывают прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, они способны прямо и опосредованно усиливать гастродуоденальную дисмоторику и микроциркуляторные расстройства, играя, таким образом, роль очень важного, вспомогательного звена патогенеза;

- изменение силы электрического и магнитного полей Земли – сезонное, суточное, обусловленное перемещением на большие расстояния с севера на юг, с запада на восток и обратно, степенью солнечной, лунной активности и другими обстоятельствами. Колебания геомагнитного индекса оказывают прямое и опосредованное влияние на функции всех без исключения органов и тканей в организме, в том числе эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, гладкомышечных клеток этих органов и сосудов, эндотелия, форменных элементов крови, эндокринных желез и др.

Дефицит поступления в зону ишемии энергетических, пластических субстратов, витаминов, антиоксидантов, гормональный дисбаланс (прежде всего снижение продукции эстрогенов) [5], ведёт к выраженному усилению интенсивности реакций свободно-радикального и перекисного окисления липидов клеточных мембран. Следствием этого является нарушение структуры клеточных мембран, активности мембраносвязанных ферментов, процессов активного и облегченного транспорта веществ через плазматические мембраны, нарушение исходного осмотического и онкотического давления в клетках эпителия, эндотелия и других в зоне ишемии, в конечном счёте – гибель клеток, с обнажением подэпителиального слоя слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Гибель и модификация клеточных мембран активирует систему клеточного и гуморального иммунитета, обратную диффузию ионов водорода, усиление роста НР. Активация систем клеточного и гуморального иммунитета с одной стороны временно усиливает локальную ишемию за счёт периваскулярного отёка, лимфоплазмоцитарной инфильтрации, с другой – способствует разрешению воспалительного про-

цесса за счёт разрушения и элиминации чужеродных и собственных аутоантигенных компонентов из очага воспаления.

Нарушение целостности клеточных мембран эндотелия, сопровождающееся образованием тканевого тромбопластина, способствует активации процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов и других форменных элементов крови, процессов свертывания, фи-

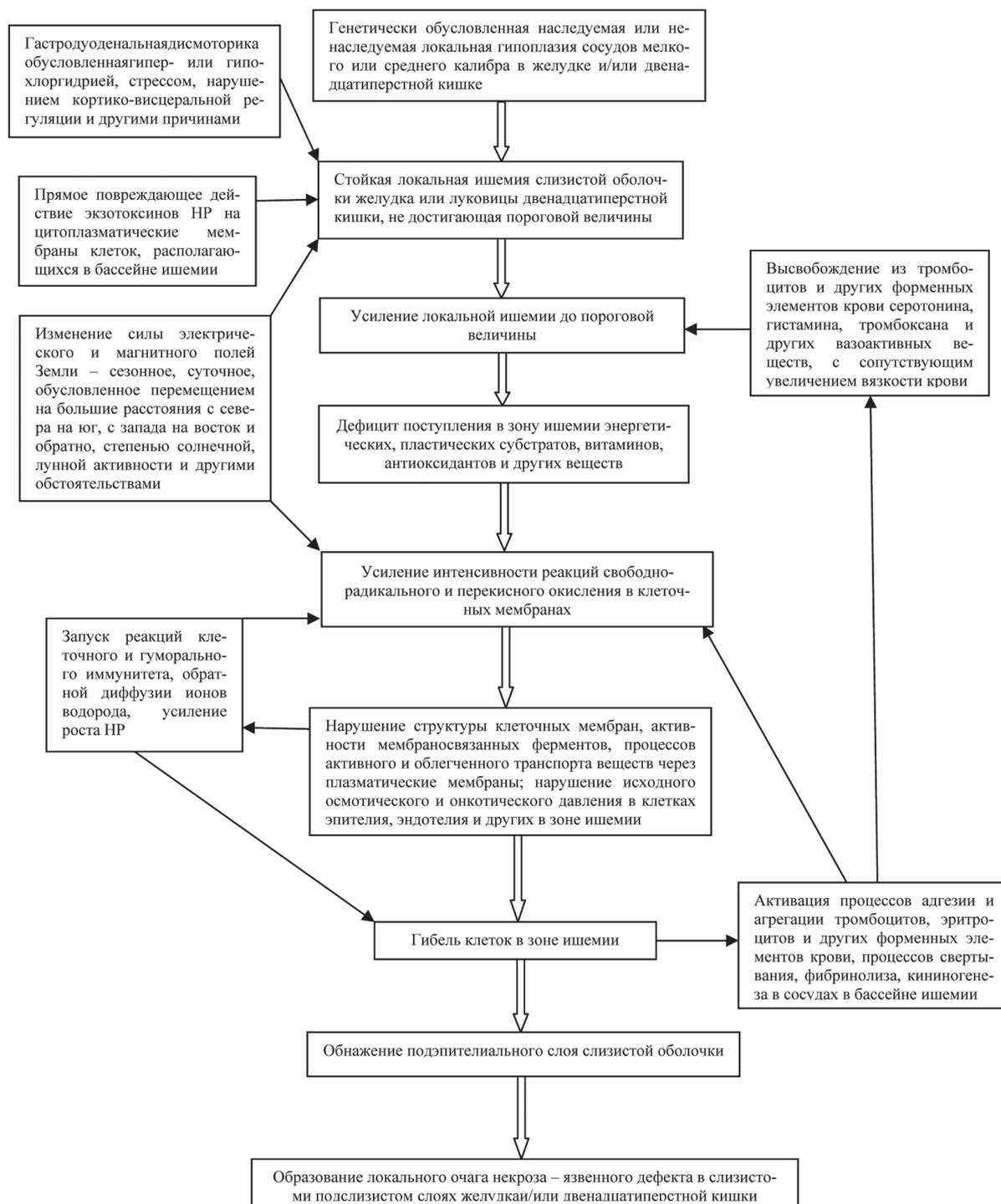


Рис. 1. Патогенез язвенной болезни: основной патогенетический путь – \Rightarrow ; дополнительный патогенетический путь – \rightarrow

бринолиза, кининогенеза в сосудах в бассейне ишемии. Следствием этого является высвобождение из тромбоцитов и других форменных элементов крови серотонина, гистамина, тромбксана и других вазоактивных веществ, с сопутствующим ангиоспазмом, увеличением вязкости

крови. Таким образом, нарушение реологических свойств крови, в сочетании с локальным ангиоспазмом, ведет к дополнительному усилению локальной ишемии.

Вспомогательную роль в формировании язвенного дефекта играет и обратная диффузия ионов водорода.

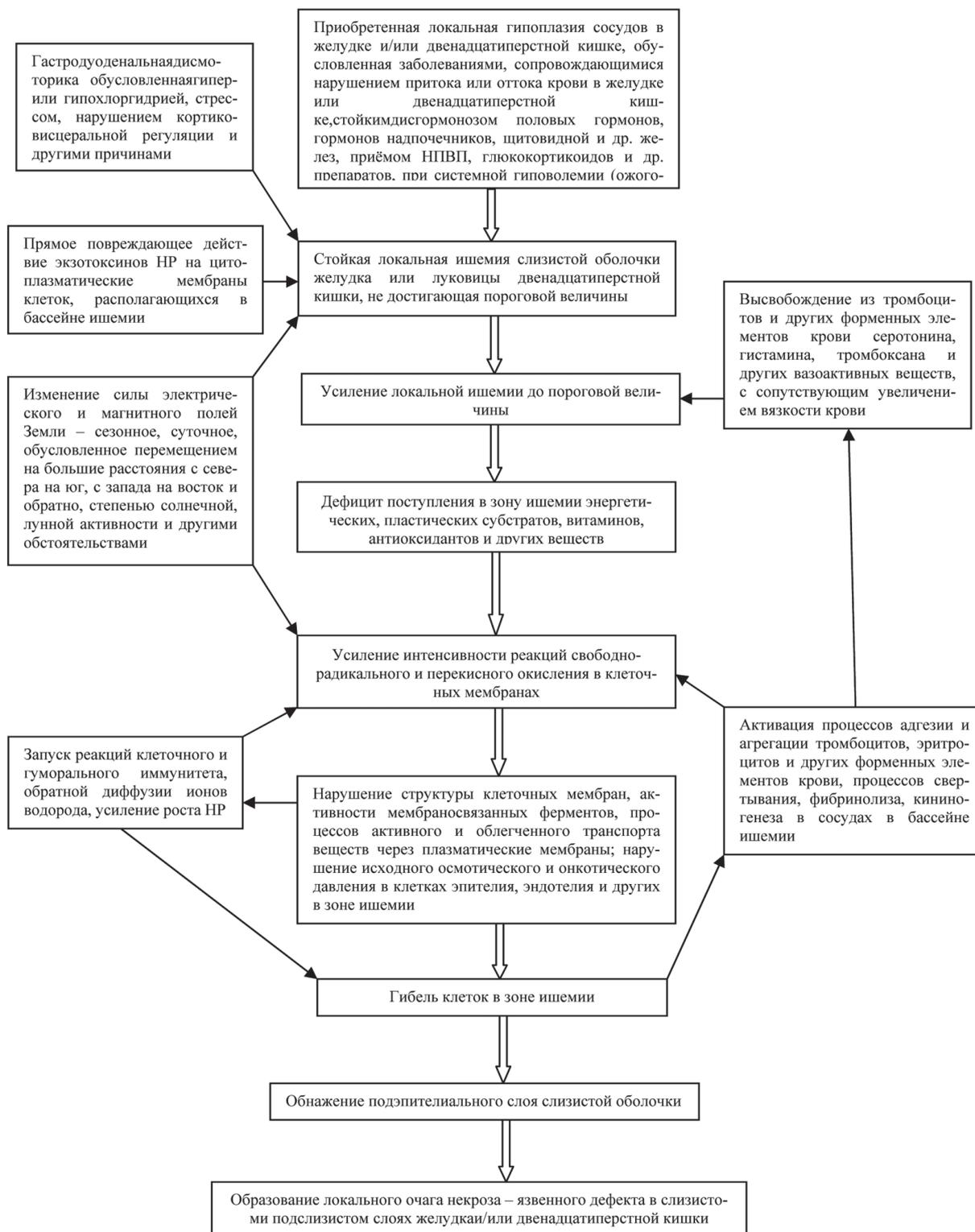


Рис. 2. Патогенез симптоматических гастродуоденальных язв: основной патогенетический путь —>>>; дополнительный патогенетический путь —>

С одной стороны, она сама является следствием гибели эпителия слизистой оболочки желудка, с другой – способствует увеличению выраженности воспаления за счет внутритканевой активации пепсиногена и ферментативного расплавления белков слизистой оболочки в зоне ишемии.

Таким образом, после достижения локальной ишемии критической величины, в бассейне циркуляторных расстройств происходит формирование очага некроза – язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Патогенез симптоматических гастродуоденальных язв от ЯБ в принципиальном отношении отличается лишь набором пусковых факторов. Локальная гипоплазия сосудов в желудке и/или двенадцатиперстной кишке носит не врожденный, а приобретенный характер. По нашим представлениям, более частое возникновение язвы в луковице двенадцатиперстной кишки при ЯБ обусловлено тем, что данный отдел располагается в наименее кровоснабжаемой области, где анастомозируют ветви чревной и верхней брыжеечной артерий.

Вероятная связь факторов риска в патогенезе ЯБ и симптоматических гастродуоденальных язв представлена на рисунках 1 и 2.

Литература

1. Аскарлов, У.А. Особенности клинического течения и сезонных обострений язвенной болезни в климатических условиях Узбекистана / У.А. Аскарлов, Н.Д. Гонтмахер, С.С. Пулатова // Терапевт. арх. – 1985. – Т. 57, № 10. – С. 135–136.
2. Григорьев, П.Я. Клиническая гастроэнтерология, 3-е издание, переработанное и дополненное / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. – М.: МИА, 2004. – 767 с.
3. Ивашкин, В.Т. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: пособие для врачей / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М.: МЗ РФ, 2005. – 30 с.
4. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
5. Литовский, И.А. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / И.А. Литовский, А.В. Гордиенко. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 304 с.
6. Литовский, И.А. Механизмы сосудистых нарушений в патогенезе гастродуоденальноязвообразования и пути их коррекции (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Литовский. – СПб.: ВМА, 1997. – 44с.
7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник в 2 томах / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т. 1. – 448 с.
8. Минушкин, О.Н. Современный взгляд на проблему эрадикации *Helicobacter pylori* / О.Н. Минушкин, О.В. Аронова // Прак. врач. – 2002. – №1. – С. 52–54.
9. Портнов, Ф.Г. Экспериментальное изучение влияния электрических полей на процессы перекисного окисления в организме / Ф.Г. Портнов [и др.] // Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии: Мат. симп. – М.: Наука, 1976. – С. 153–154.
10. Поташов, Л.В. Ишемическая болезнь органов пищеварения / Л.В. Поташов, М.В. Князев, А.М. Игнашов. – Л.: Медицина, 1985. – 216 с.
11. Руководство по гастроэнтерологии / под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребнева в 3 томах. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 672 с.
12. Фирсов, Н.Н. Микробиология: словарь терминов / Н.Н. Фирсов. – М.: Дрофа, 2006. – 256 с.
13. Bytzer, P. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer: prevalence, clinical characteristics and prognosis - results from a randomized trial with 2-year follow-up / P. Bytzer, P.S. Tagljbjaerd // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 1409–1416.
14. Ivarsson, I.E. Gastric blood flow and distribution in anesthetized cat and man as studied by an inert gas elimination method / I.E. Ivarsson [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1982. – Vol. 17. – P. 1025–1936.
15. Linz, B. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* / B. Linz, F. Balloux, Y. Moodley // Nature. – 2007. – Vol. 445. – P. 915–918.
16. Meucci, G. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: a multicenter study / G. Meucci [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 31. – P. 42–47.
17. Okabe, S. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcers in rats / S. Okabe, J.L. Roth, C.J. Pfeiffer // Am. J. Dig. Dis. – 1971. – Vol. 16. – P. 277–284.
18. Salles, N. Current management of *Helicobacter pylori* infections in the elderly / N. Salles, F. M graud // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2007. – Vol. 5. – P. 845–856.
19. Shay, H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer / H. Shay, D.C.H. Sun // In: Bockus H.L. Gastroenterology. – Philadelphia-London, 1968. – Vol. 1. P. 420–465.
20. Tytgat, G.N.J. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori*: eradication and relapse / G.N.J. Tytgat // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30. – P. 70–72.

I.A. Litovskiy, A.V. Gordienko

Pathogenesis of gastroduodenal ulcers: discussion questions

Abstract. Currently, the pathogenesis of peptic ulcer disease is seen as the result of an imbalance between the influence factors of aggression and defense. In this case, the *Helicobacter pylori* persistence, hydrochloric acid, pepsin and bile acids are considered to be the main factors of aggression. At the same time, *Helicobacter pylori*, being conditionally-pathogenic microbe can show their pathogenic properties only in case of loss of control over it by the macroorganism. In accordance with the general biological laws the understanding of the disease pathogenesis should correspond to its morphological substrate. In this case, microbe and hydrochloric acid may play only a supporting role in the formation of gastroduodenal ulcers. In view of the circumstances, the results of own research and literature data authors concluded that the main cause of the ulcer should be considered as the presence of local small or medium caliber vascular hypoplasia in the stomach and/or duodenum. Other known factors, including *Helicobacter pylori* and hydrochloric acid, indirectly contribute to the enhancement of local ischemia to the critical value, resulting in the formation of ulcerative local defect in the stomach or duodenum. Authors also conclude that peptic ulcer disease is the result of congenital but symptomatic gastroduodenal ulcers-acquired local vascular hypoplasia of small or medium caliber in the stomach and/or duodenum.

Key words: peptic ulcer, symptomatic gastroduodenal ulcers, vascular factor, hypoplasia of the vessels of the duodenum or stomach, *Helicobacter pylori*, conditionally-pathogenic microbe, hydrochloric acid, free radical and lipid peroxidation.

Контактный телефон: +7-906-271-80-19; e-mail: zinigor@mail.ru