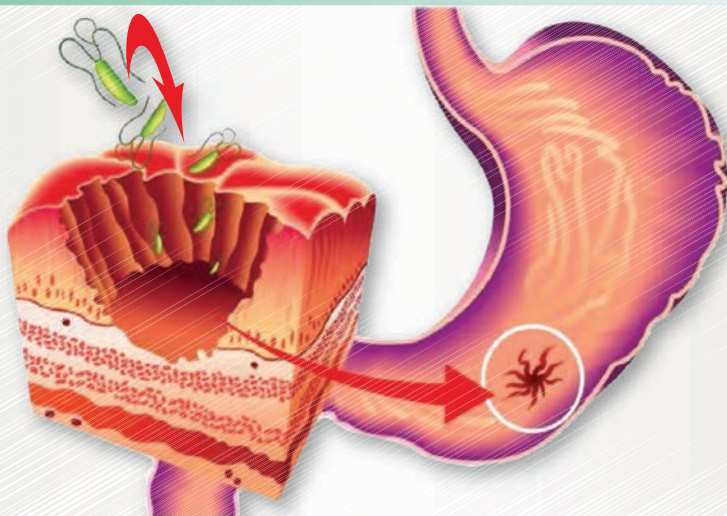




И. А. Литовский, А. В. Гордиенко

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ И ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ (ГАСТРОДУОДЕНИТ)

Дискуссионные вопросы патогенеза,
диагностики, лечения



Санкт-Петербург
СпецЛит

УДК 616.3
Л64

Авторы:

Литовский Игорь Анатольевич — д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург;

Гордиенко Александр Волеславович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Рецензент:

Е. И. Ткаченко — д-р мед. наук, профессор, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова

Литовский И. А., Гордиенко А. В.

Л64 Гастродуоденальные язвы и хронический гастрит (гастродуоденит). Дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики, лечения. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. — 302 с.
ISBN 978-5-299-00777-0

В настоящей монографии авторами предпринята попытка на основании анализа собственных и литературных данных критически оценить существующие представления о патогенезе, диагностике, принципах лечения таких заболеваний, как язвенная болезнь и хронический гастрит.

Работа представляет интерес для гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, слушателей факультетов усовершенствования врачей.

УДК 616.3

ISBN 978-5-299-00777-0

© Литовский И. А., Гордиенко А. В. (текст), 2017

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Введение	9
Раздел 1. Язвенная болезнь и симптоматические гастродуоденальные язвы	11
Глава 1. Обзор представлений о патогенезе язвенной болезни. Классификация язвенной болезни	11
Глава 2. Определение понятий «язвенная болезнь» и «симптоматические гастродуоденальные язвы»	30
Глава 3. Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв	33
3.1. Роль сосудистого фактора в формировании гастродуоденальных язв (экспериментальные данные)	35
3.2. Роль сосудистого фактора в патогенезе язвенной болезни и симптоматических гастродуоденальных язв и его связь с другими факторами риска	43
Глава 4. Клинические проявления и диагностика язвенной болезни, симптоматических гастродуоденальных язв	66
Глава 5. Основные осложнения гастродуоденальных язв	76
5.1. Диагностические критерии основных осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки	76
5.1.1. Язвенное кровотечение	76
5.1.2. Перфорация (прободение) язвы	80
5.1.3. Пенетрация	82
5.1.4. Стеноз привратника	82
5.1.5. Малигнизация	83
Глава 6. Лабораторно-инструментальная диагностика гастродуоденальных язв	83
6.1. Клинический и биохимический анализы крови	84
6.2. Методы лучевой диагностики	84
6.2.1. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки	84
6.2.2. Ангиография висцеральных артерий для выявления сосудистого генеза симптоматических гастродуоденальных язв	87
6.2.3. Допплерографическое исследование висцеральных артерий	88

6.3. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцати- перстной кишки	89
6.4. Методы диагностики <i>Helicobacter pylori</i>	92
6.5. Методы исследования кислотопродуцирующей функции желудка	95
Глава 7. Лечение гастродуоденальных язв	102
7.1. Немедикаментозная терапия гастродуоденальных язв ...	102
7.2. Медикаментозная терапия гастродуоденальных язв	105
7.2.1. Ингибиторы протонной помпы	107
7.2.2. Рекомендации «Маастрихт I—III»	111
7.2.3. Рекомендации «Маастрихт IV»	113
Глава 8. Дискуссионные вопросы лечения больных с гастро- дуоденальными язвами	129
Заключение	145
Литература	147
Раздел 2. Хронический гастрит	171
Глава 1. Соотношение понятий «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия»	171
1.1. Римские критерии I	173
1.2. Римские критерии II	174
1.3. Римские критерии III	175
Глава 2. Вопросы классификации и патогенеза хронического гастрита	182
Глава 3. Анатомо-физиологические и морфологические особен- ности строения и кровоснабжения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки	195
Глава 4. Апоптоз и некроз	204
4.1. Апоптоз	204
4.1.1. Сигнальная (индукторная) стадия	205
4.1.2. Эффекторная стадия	207
4.1.3. Стадия деградации (деструкции)	212
4.2. Некроз	215
Глава 5. Теломеры, теломеразы и их роль в старении и смерти клеток	219
Глава 6. Вероятные механизмы формирования хронического гастрита	226
Глава 7. Взаимосвязь хронического гастрита и рака желудка	244
Глава 8. Клиника хронического гастрита, гастродуоденита	249

8.1. Вторичный хронический гастрит	249
8.1.1. Бессимптомное или малосимптомное течение заболевания	249
8.1.2. Хронический гастрит при заболеваниях, сопровожда- ющихся различными видами гемодинамических расстройств	250
8.2. Первичный хронический гастрит	255
Глава 9. Диагностика хронического гастрита	256
9.1. Гастроскопия с биопсией	256
9.2. Неинвазивная лабораторная и инструментальная диагнос- тика	257
Глава 10. Лечение хронического гастрита	259
10.1. Принципы лечения хронического гастрита (Пятое московское соглашение — 2013)	260
10.1.1. Хронический антральный гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i> (тип В)	260
10.1.2. <i>H. pylori</i> и НПВП-гастропатия	261
10.1.3. <i>H. pylori</i> при некоторых состояниях	262
10.1.4. Резолюция Совета экспертов по вопросам профилак- тики рака желудка в России (2013)	263
Глава 11. Дискуссионные вопросы лечения больных с хроническим гастритом	264
Заключение	278
Литература	281

Раздел 1

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

Глава 1. Обзор представлений о патогенезе язвенной болезни. Классификация язвенной болезни

Изучение язвенной болезни (ЯБ) началось еще в древности. Выдающиеся врачи античного мира Гален (129 — ок. 200), Цельзий, Аретей (конец I или начало II в. н. э.) знали о возможности образования язвы в желудке. Они связывали это с расстройством нервной системы и рекомендовали больным щадящую диету.

В Средние века известный арабский врач Ибн Сина (Авиценна) (980—1037) в трактате «Канон врачебной науки» описал голодные боли — признак, характерный для язвы, а также отметил, что язва может вызывать кровотечения и проесть желудок насквозь, что, в свою очередь, приводит к вытеканию едкого желудочного содержимого в брюшную полость и, как правило, к смерти больного. В 1586 году Марцелл Донатус Мантуи при вскрытии впервые описал язву желудка, а почти век спустя, в 1688 году, Йоханнес фон Мараульт — язву двенадцатиперстной кишки (Unge Peter, 2002).

В 1922 году выдающийся отечественный терапевт М. П. Кончаловский предложил термин «язвенная болезнь». Использование данного термина подразумевало, что формирование локального деструктивного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) или двенадцатиперстной кишки обусловлено нарушением функционирования целого ряда других органов и систем. Однако в Международной статистической классификации болезней и проблем десятого пересмотра (МКБ-10), связанных со здоровьем, принятой в 1995 году и официально введенной в нашей стране с 1 января 1999 года, термина «язвенная болезнь» нет. Вместо него предлагаются термины: «язва желудка» (*ulcus ventriculi*), включающий язву пилорического и других

отделов желудка (шифр K25), и «язва двенадцатиперстной кишки» (*ulcus duodeni*), который объединяет язву луковицы двенадцатиперстной кишки и ее внелуковичную локализацию (шифр K26). Кроме того, выделяется «гастроюнональная язва» (*ulcus gastrojejunalis*), включающая пептическую язву анастомоза, приводящей и отводящей петель тонкой кишки и соустья (шифр K28). Тем не менее термин «язвенная болезнь» прочно вошел в нашу повседневную практику и успешно продолжает использоваться до настоящего времени. В России первый фундаментальный труд о ЯБ был написан в 1816 году профессором Петербургской медико-хирургической академии Федором Уденом (1754–1823). В «Академических чтениях о хронических болезнях. С одобрением Императорской Медико Хирургической Академии изданных Академиком Федором Уденом» (СПб., 1816) (рис. 1) он писал: «При продырявливании желудка больного объемлет тоска, сопровождаемая ворчаньем в брюхе, кислой вонючей отрыжкой, рвотой, запором, в членах слабость, лицо бледно, конечности слабеют, горькость терзает душу больного. К тому же присовокупляется холодный пот, икота, боли в спине, кои прекращаются только со смертью».



Рис. 1. «Академические чтения о хронических болезнях»

Свои наблюдения Федор Уден опубликовал за 12 лет до первых работ J. Cruveilhier (1829). Ж. Крювелье (Франция) предложил выделить ЯБ в отдельную нозологическую форму и дал классическое описание болезни, оставшееся неизменным до настоящего времени. Одно время заболевание называли болезнью Крювелье (Хавкин А. И. [и др.], 2006).

В 1910 году немецкий ученый К. Schwarz сформулировал свой ставший впоследствии знаменитым постулат: «Без кислоты нет язвы», который отражает важную роль данного патогенетического фактора в возникновении язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

После публикации научного труда Федора Удена прошло 200 лет, в течение которых велось изучение ЯБ. За прошедший период многократно менялись представления о сущности болезни, ее этиологии и патогенезе, способах терапевтического и хирургического лечения. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении пациентов с ЯБ и ее осложнений, это заболевание по-прежнему вызывает дискуссии среди врачей. Язвы дуоденальной локализации относятся к наиболее распространенным заболеваниям (от 5 до 15 % среди взрослого населения) и занимают второе место после ишемической болезни сердца (ИБС) (Скворцов В. В., Одинцов В. В., 2010; Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Баранская Е. К. [и др.], 2004). В странах СНГ на диспансерном наблюдении состоят более 1 млн больных (Станулис А. И., Кузеев Р. Е., Гольдберг А. П., 2005). В Соединенных Штатах ЯБ болеют примерно 4,5 млн человек в год (Cai S. [et al.], 2009).

Распространенность ЯБ среди взрослого населения составляет 7–10 % (Ивашкин В. Т., 2013). При этом распространенность ЯБ двенадцатиперстной кишки в 15–20 раз выше по сравнению с ЯБ желудка (Фирсова Л. Д. [и др.], 2011). У мужчин в молодом возрасте ЯБ встречается в 3–5 раз чаще, чем у женщин. После наступления менопаузы и в пожилом возрасте эти различия нивелируются (Руководство..., 1995). Дуоденальные язвы у мужчин чаще возникают в возрасте 21–39 лет, а язвы желудка — в 30–49 лет. Средний возраст заболеваемости ЯБ у женщин на 9 лет выше, чем у мужчин (Чернин В. В., 2000).

За прошедшие два века накоплен огромный материал. Помимо уже упомянутых, выявлено несколько десятков факторов риска. Выявление почти каждого очередного фактора сопровождалось выдвижением очередной гипотезы формирования заболевания. В развитии представлений о патогенезе ЯБ условно выделяли 3 этапа (Руководство..., 1995).

Первый этап соответствовал концу XIX — середине XX века. ЯБ рассматривалась с позиции местного патологического процесса в СОЖ и двенадцатиперстной кишки. Среди «теорий» следует выде-

лить сосудистую, пептическую, воспалительную, ацидоза тканей, а также теорию слизистого барьера.

На втором этапе наряду с местными факторами ulcerогенеза стали уделять большое внимание нарушению и общих регуляторных механизмов. Возникли неврогенная, психосоматическая теории, теория вегетативной болезни, нервно-трофическая, кортико-висцеральная и нервно-гормональная теории.

Открытие в 1983 году J. Warren и B. Marshall *Helicobacter pylori* ознаменовало начало третьего периода в понимании этиопатогенеза, когда выявленную инфекцию стали рассматривать в качестве важнейшего локального фактора в патогенезе ЯБ. Перечень основных гипотез представлен в табл. 1.

Таблица 1

Развитие представления об этиопатогенезе язвенной болезни

Этап	Год	Гипотеза	Автор
I	1852	сосудистая	R. Virchow
	1856	кислотно-пептическая	C. Bernard
	1912	механическая	L. Aschoff
	1926	воспалительная	E. Palmer
	1930	ацидозная	R. Balint – С. С. Зимницкий
	1954	слизистого барьера	F. Hollander
II	1913	неврогенная	G. Bergman
	1934	психосоматическая	F. Alexander
	1935	нервно-трофическая	А. Д. Сперанский
	1937	«вегетативной болезни»	P. Hetenij
	1949	кортико-висцеральная	К. М. Быков, И. Т. Курцин
	1953	нервно-вегетативная	G. Katsch, U. Pickert
	1963	нервно-гормональная	С. М. Рысс, Е. С. Рысс, О. С. Радбиль, К. Д. Боянович
	1968	гиперсекреции адренокортикоидов	R. Katz, C. Siegel
III	1983	инфекционная (<i>H. pylori</i>)	J. Warren, B. Marshall

Таким образом, с конца 1980-х до середины 1990-х годов на смену парадигме К. Schwarz «Нет кислоты — нет язвы» пришла новая: «Нет бактерии *Helicobacter pylori* — нет и гастрит-ассоциированной язвенной болезни» (Tytgat G. N., 1995). Сформулированный посту-

лат, с одной стороны, подчеркивает роль *H. pylori* в формировании и рецидиве ЯБ, с другой — означает, что у части больных заболевание возникает и при отсутствии *H. pylori*.

10 декабря 2005 года J. Warren и B. Marshall вручена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие бактерии *H. pylori* и ее роли в развитии гастрита и пептической язвы желудка (рис. 2).



Рис. 2. Нобелевские лауреаты по физиологии и медицине 2005 года
Робин Уоррен и Барри Маршалл

О главном факторе ЯБ говорят уже не только в специальной литературе, но и в средствах массовой информации. Сегодня даже простой обыватель знает, что главная причина ЯБ и хронического гастрита (ХГ) — бактерия *H. pylori*. Таким образом, складывается впечатление, что многовековая проблема изучения ЯБ практически разрешена и на этом можно поставить точку. Тем не менее есть вопросы, которые остаются без ответа. Речь прежде всего идет о том, что каждая из перечисленных гипотез, в том числе и инфекционная, давала возможность понять какой-то отдельный фрагмент патогенеза, но пока не удавалось составить общее представление о механизме формирования ЯБ в целом и роли каждого фактора. В середине XX века стало очевидно, что представление о патогенезе должно включать все факторы риска, имеющие достоверную связь с заболеванием. Однако, поскольку детальные связи между ними неизвестны, Н. Shay и D. C. H. Sun (1968) предложили условно разделить установленные факторы и те, которые будут выявлены в будущем, на факторы агрессии и факторы защиты. Патогенез ЯБ предложено рассматривать как результат нарушения равновесия между двумя указанными группами причин. Схематически он был изображен в виде чаш условных весов Шэя. На одной чаше этих весов располагаются факторы агрессии, а на другой — факторы защиты. Если обе

чаши находятся в равновесии, человек здоров. Активизация факторов агрессии или ослабление факторов защиты ведет к нарушению этого равновесия и возникновению язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке. Примерный перечень основных факторов агрессии и защиты приведен на рис. 3.

Факторы агрессии: — инфекция <i>H. pylori</i>; — кислотно-пептический фактор; — травматизация гастродуоденальной слизистой; — гастродуоденальная дисмоторика; — литическое действие желчных кислот; — обратная диффузия протонов H^+; — лекарственные препараты (НПВП, глюкокортикоиды и др.); — продукты, способ их приготовления и употребления, могущие принести вред; — курение; — наследственность		Факторы защиты: — слизистый гель; — активная регенерация слизистой оболочки; — достаточное кровоснабжение; — антродуоденальный кислотный тормоз; — выработка простагландинов, панкреатических бикарбонатных ионов; — иммунная защита
---	---	---

Рис. 3. Примерный перечень основных факторов агрессии и защиты — «Весы Шэя»

Персистенция *H. pylori*, соляная кислота, пепсин и желчные кислоты признаны основными факторами агрессии, а слизь, секреция бикарбонатов, гидрофобность поверхностного эпителия, кровоток и клеточное обновление эпителия, синтез простагландинов и других медиаторов, в частности оксида азота, — компонентами протекции слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. К основным внешним факторам риска развития пептических язв у лиц, инфицированных *H. pylori*, относятся курение и чрезмерное употребление алкоголя. Частные механизмы развития симптоматических гастродуоденальных язв определяются в первую очередь этиологией тех заболеваний, на фоне которых язва возникла (Григорьев П. Я., Яковенко А. В., 2004; Borody J. J. [et al.], 1992; Slattery J. [et al.], 1995).

В целом предлагаемая точка зрения не вызывает принципиальных возражений, однако в силу предельного упрощения она не дает достаточного представления о степени участия и значимости каждого из перечисленных факторов в патогенезе. Возникновение любой язвы в желудке или двенадцатиперстной кишке может рассматриваться как результат нарушения равновесия между действием факторов агрессии и защиты, а следовательно, исчезает необходимость выделения самого понятия «язвенная болезнь». В диагнозе достаточно указать: язва желудка или язва двенадцатиперстной кишки. Именно такого принципа придерживается МКБ-10. Отсутствие в ней термина «язвенная болезнь» свидетельствует о том, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рассматриваются как группа гетерогенных в патогенетическом плане заболеваний, объединенных наличием хронического язвенного дефекта в гастродуоденальной зоне.

Итак, в литературе можно встретить самые разные определения ЯБ. Согласно клиническим рекомендациям по гастроэнтерологии (Ивашкин В. Т., 2008) ЯБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии, его основное проявление — образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего в подслизистый слой.

В связи с многократным изменением представлений о патогенезе ЯБ многократно менялись и классификации данного заболевания. Следует отметить, что единой общепринятой классификации нет и в настоящее время. Мы приводим классификацию, получившую наибольшее распространение в России.

Классификация язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки

(Григорьев П. Я., Яковенко А. В., 1997)

I. По этиологии и нозологической самостоятельности:

А. Язвенная болезнь:

- ассоциированная с *H. pylori*;
- не ассоциированная с *H. pylori*.

Б. Симптоматические гастродуоденальные язвы:

1. «Стрессовые» язвы:

- при распространенных ожогах (язвы Курлинга);
- при черепно-мозговых травмах, кровоизлияниях в головной мозг, нейрохирургических операциях (язвы Кушинга);
- язвы при других «стрессовых» ситуациях: инфаркте миокарда, сепсисе, тяжелых ранениях и полостных операциях.

2. Лекарственные язвы.

3. Эндокринные язвы:

- синдром Золлингера—Эллисона;
- гастродуоденальные язвы при гиперпаратиреозе.

4. Гастродуоденальные язвы при некоторых заболеваниях внутренних органов:

- при хронических неспецифических заболеваниях легких;
- при ревматизме, гипертонической болезни и атеросклерозе;
- при заболеваниях печени (гепатогенные язвы);
- при заболеваниях поджелудочной железы (панкреатогенные язвы);
- при хронической почечной недостаточности;
- при ревматоидном артрите;
- при других заболеваниях (сахарном диабете, эритремии, карциноидном синдроме, болезни Крона).

II. По локализации поражения:

А. Отделы желудка и двенадцатиперстной кишки:

1. Язвы желудка:

- кардиального и субкардиального отделов;
- тела и угла желудка;
- антрального отдела;
- пилорического канала.

2. Язвы двенадцатиперстной кишки:

- луковицы;
- постбульбарного отдела (внелуковичные язвы).

3. Сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Б. Проекция поражения желудка и двенадцатиперстной кишки:

1) малая кривизна;

2) большая кривизна;

3) передняя стенка;

4) задняя стенка.

III. По числу язв:

1. Одиночные.

2. Множественные.

IV. По размеру (диаметру) язв:

1. Язвы желудка:

- малые (до 0,5 см);
- средние (0,6—1,9 см);
- большие (2,0—3,0 см);
- гигантские (> 3,0 см).

2. Язвы двенадцатиперстной кишки:

- малые (до 0,5 см);
- средние (0,6—0,9 см);
- большие (1,0—1,9 см);

— гигантские ($\geq 2,0$ см).

V. По клинической форме:

1. Типичная.

2. Атипичная:

— с атипичным болевым синдромом;

— безболевая (но с другими клиническими проявлениями);

— бессимптомная.

VI. По уровню желудочной секреции:

1. С повышенной секрецией.

2. С нормальной секрецией.

3. С пониженной секрецией.

VII. По характеру гастродуоденальной моторики:

1. Гиперкинетическая дисфункция.

2. Гипокинетическая дисфункция.

3. Дуоденогастральный рефлюкс.

VIII. По стадии течения заболевания:

1. Стадия обострения.

2. Стадия рубцевания:

— стадия «красного» рубца;

— стадия «белого» рубца.

3. Стадия ремиссии.

IX. По характеру течения заболевания:

1. Впервые выявленная язва.

2. Рецидивирующее течение.

3. С редкими обострениями (1 раз в 2—3 года и реже).

4. С ежегодными обострениями.

5. С частыми обострениями (2 раза в год и чаще).

X. По наличию осложнений:

1. Кровотечение.

2. Прободение.

3. Пенетрация.

4. Перигастрит, перидуоденит.

5. Рубцово-язвенный стеноз привратника.

6. Малигнизация.

В представленной классификации помимо ЯБ приведен достаточный большой ряд симптоматических язв. Ситуации, на фоне которых они возникают, подсказывают, к какой категории следует относить те или иные язвы. Возвращаясь к определению патогенеза, сформулированному выше, мы автоматически придем к выводу, что ЯБ и симптоматические язвы ничем не отличаются друг от друга. Действительно, формирование любой язвы можно представить как результат нарушения равновесия между факторами агрессии и защиты.

Выше отмечалось, что среди многочисленных факторов агрессии и защиты для формирования ЯБ наиболее важны наличие и,

соответственно, отсутствие у пациента *H. pylori* и гиперхлоргидрии. Данная точка зрения получила наибольшее распространение фактически благодаря двум обстоятельствам:

- в большинстве случаев при ЯБ выявляется *H. pylori* и гиперхлоргидрия;

- антигеликобактерная терапия (АГБТ), включающая использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов оказалась наиболее эффективной в лечении гастродуоденальных язв.

Данная версия нашла поддержку у специалистов по всему миру. Инфекционисты не высказывали никаких возражений. В конечном счете многие, возможно даже большинство врачей, стали рассматривать ЯБ как вариант инфекционного заболевания. Однако следует уточнить, что не все язвы сопровождаются гиперхлоргидрией и не у каждого язвенника выявляется *H. pylori*. Данный возбудитель определяется у 90—95 % пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки и у 70—85 % — с язвами желудка (Ивашкин В. Т. [и др.], 2005). Таким образом, у 5—10 % больных с дуоденальными язвами и у 15—30 % пациентов с язвами желудка возможно развитие заболевания без участия *H. pylori*. В литературе имеются сообщения и о более широкой распространенности *H. pylori*-негативных гастродуоденальных язв (20—30 % дуоденальных и 40—50 % желудочных) (Bytzer P., Taglbjaerd P. S., 2001; Meucci G. [et al.], 2000; Минушкин О. Н., Аронова О. В., 2002). В первую очередь это относится к симптоматическим гастродуоденальным язвам. Приведенные данные дают основание для вывода о том, что распространенность *H. pylori* среди больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки вполне сопоставима с распространенностью данной инфекции в популяции.

От ЯБ страдали или продолжают страдать примерно 5—15 % взрослой популяции земного шара. В России распространенность данной патологии среди всего населения составляет около 12 %. Результаты же отечественных патологоанатомических исследований дают более высокие цифры (28 %), что свидетельствует о латентном течении заболевания у многих больных (Ивашкин В. Т. [и др.], 2005; Маев И. В., Самсонов А. А., 2005).

Для того чтобы лучше понять роль *H. pylori* в формировании гастродуоденальных язв, в том числе и симптоматических, следует подробнее познакомиться с информацией о самих *H. pylori*.

H. pylori — грамотрицательные, неспорообразующие бактерии, имеющие спиралевидную S-, реже U- или V-образную, форму и 4—6 мощных жгутиков. Для их развития нужен кислород, но в значительно меньших концентрациях, чем он содержится в атмосфере. Спиралевидная форма и жгутики позволяют *H. pylori* совершать

штопорообразное движение, что повышает ее способность проникать через вязкий слой слизи. В неблагоприятных условиях, а также в «зрелых» или старых культурах спиралевидные *H. pylori* способны приобретать круглую или шарообразную кокковидную форму. Это способствует ее выживанию и повсеместному широкому распространению (Chan W. Y. [et al.], 1994). U- или V-образная формы являются промежуточным звеном между спиралевидными и кокковыми формами бактерий (Williams C. L., 1997; Хомерики С. Г., Морозов И. А., 2001). Кокковидные формы бактерии также обладают способностью адгезии к клеткам эпителия желудка *in vitro*.

Спиралевидная форма бактерии, наличие жгутиков и ряд дополнительных условий позволяют микроорганизму успешно колонизировать слизистую оболочку желудка (Yamaoka Y., 2010; Успенский Ю.П., Барышникова Н. В., 2010). Выживание *H. pylori* в кислой среде желудка в основном обеспечивает бактериальный фермент уреазы, создающий комфортный для нее уровень pH (Sachs G. [et al.], 2003; Weeks D. L. [et al.], 2000). Уреаза, располагающаяся не только в цитоплазме *H. pylori*, но и на поверхности клеток, расщепляет мочевины желудочного сока до аммиака и предохраняет микроб от действия соляной кислоты. После адгезии на поверхности желудочных или дуоденальных эпителиоцитов фосфолипаза *H. pylori* разрушает наружный фосфолипидный слой мембран, после чего микроб проникает внутрь эпителиальных клеток. Одновременно вакуолизирующий цитотоксин способствует образованию крупных вакуолей, что приводит к дегенерации и деструкции клеток эпителия (Домарадский И. В., 2001). Высвобождаемые *H. pylori* цитотоксины и ферменты (протеазы, фосфолипазы, каталазы, оксидазы, щелочная фосфатаза, глютамин, аминопептидаза, дезоксирибонуклеаза (ДНКаза) стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, активизируют систему клеточного и гуморального иммунитета макроорганизма, что способствует миграции воспалительных клеток и высвобождению ими реактивных метаболитов кислорода и миелопероксидазы (Oh J. D. [et al.], 2005; Özbek A. [et al.], 2010). Основные факторы патогенности *H. pylori* представлены на рис. 4.

Считается, что именно таким образом *H. pylori* приводит к развитию хронического воспаления в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки. Гистологически оно характеризуется дегенерацией эпителия и инфильтрацией воспалительными клетками. Миграция и активация иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки индуцируется как бактериальными факторами самого микроба, так и посредством высвобождаемых провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-8, IL-6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), фактора хемотаксиса макрофагов (Ando T. [et al.], 2000).



Рис. 4. Факторы патогенности *H. pylori*

Наиболее патогенными являются штаммы, продуцирующие вакуолизирующий цитотоксин (VacA⁻), приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и цитотоксин-ассоциированный ген (cagA), экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген кодирует белок массой 128 кДа, который повреждает непосредственно СОЖ. *H. pylori* способствует высвобождению интерлейкинов, лизосомальных энзимов, ФНО- α , что вызывает воспалительные процессы в СОЖ (Ивашкин В. Т. [и др.], 2005).

С учетом изложенного схематически этапы формирования язвы желудка представляются следующим образом.

Первый этап. *H. pylori* проникает через слой слизи в желудке хозяина и прикрепляется к эпителиальным клеткам.

Второй этап. Бактерии катализируют превращение мочевины в аммиак, нейтрализуя кислотную среду желудка.

Третий этап. *H. pylori* размножаются, мигрируют и образуют инфекционный центр.

Четвертый этап. Муциназа, протеаза и липаза, вырабатываемые бактерией, вызывают деполимеризацию и растворение защитной слизи желудка, в результате чего соляная кислота и пепсин получают непосредственный доступ к оголенной слизистой желудка и начинают разъедать ее, вызывая химический ожог, воспаление и изъязвление слизистой оболочки. В результате разрушения слизистой, воспаления и гибели клеток эпителия образуются изъязвления желудка.

Итак, есть основание констатировать, что инфекция *H. pylori* является одной из наиболее распространенных и встречается более чем у 50 % населения в мире (Linz B. [et al.], 2007; Salles N., Mégraud F., 2007). По разным данным, она встречается у 80–90 % жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–80 % жителей Восточной Европы, Южной Америки и 25–40 % населения развитых стран Европы и Северной Америки (Tonkic A. [et al.], 2012; Ford A. C., Axon A. T., 2010; Peura D. A., Crowe S. E., 2010; Kalinin A.V., 2007; Маев И. В. [и др.], 2013). Более подробная информация о распространенности инфекции *H. pylori* среди взрослого населения представлена на рис. 5. По данным Всемирной организации гастроэнтерологов, показатели инфицированности *H. pylori*: 70–90 % в Мексике, Центральной и Южной Америке, 70–90 % в Африке, 50–80 % в Азии, 70 % в Восточной Европе; 30–50 % в Западной Европе, 30 % в США и Канаде; 20 % в Австралии (Gisbert J. P. [et al.], 2006; Malfertheiner P. [et al.], 2007; Khor C. J. [et al.], 2000).



Рис. 5. Распространенность инфекции *H. pylori* среди взрослого населения по всему миру (Ford A. C., Axon A. T., 2010)

В отчете согласительной конференции «Маастрихт IV» отмечено, что в 2010 году распространенность инфекции *H. pylori* в мире колебалась от 7 до 87 %. В Европе данный показатель в среднем составлял 30 %. Считается, что данный уровень в значительной степени обусловлен высоким уровнем иммиграции (Исаков В. А., 2012).

Установлены основные пути передачи *H. pylori*: фекально-оральный, орально-оральный и рвотно-оральный. Главным резервуаром для *H. pylori* является человек (Suerbaum S., Michetti P., 2002). Доказано, что в полости рта и в желудке обнаруживаются одни и те же штаммы вида *H. pylori* (Tamassy K. [et al.], 1995). Ротовая полость является дополнительным резервуаром микроорганизма, что способствует возникновению рецидивов гастроудоденальных заболеваний (Berroteran A. [et al.], 2002; Lohr J. M., 1990; Ning Leel [et al.], 1994).

Исследовав возможность вертикальной передачи *H. pylori* от матери к ребенку в перинатальном периоде, М. Kitagawa [et al.] (2001) пришли к заключению, что она маловероятна, но при грудном вскармливании вполне возможна. Таким образом, инфекция обычно приобретается в течение первых лет жизни.

Если человек не пользуется антибиотиками, то после попадания в желудок *H. pylori* персистирует на протяжении десятилетий, а в большинстве случаев — в течение всей жизни хозяина. Распространенность инфекции *H. pylori* ниже в тех странах, где выше жизненный уровень, лучше гигиенические условия проживания населения. Есть основание говорить о том, что в отдельных регионах распространенность *H. pylori* достаточно быстро снижается. Например, сегодня в США и других индустриальных странах *H. pylori* определяется менее чем у 10 % детей в возрасте до 10 лет по сравнению с историческим уровнем 70—90 %. С одной стороны, это объясняется более высоким санитарно-гигиеническим уровнем в этих странах, с другой — более широким использованием в этих странах антибиотиков, особенно в раннем детском возрасте.

В развивающихся странах внутрисемейное распространение играет центральную роль в передаче инфекции (Rowland M. [et al.], 2006; Goodman K. J. [et al.], 2005).

Род *Helicobacter* колонизирует желудок многих млекопитающих. Каждое млекопитающее имеет один или больше доминантных видов *Helicobacter*. Существует гипотеза, согласно которой первые млекопитающие произошли от рептилий около 150 млн лет назад. Геликобактерии являются потомками древних бактерий, колонизировавших желудок млекопитающих. *H. pylori* — штамм геликобактерий, адаптировавшихся к человеку, неспособных существовать в организме других животных, включая приматов, ни в природных, ни

в лабораторных условиях. Высказывается предположение, что предшественники этого микроорганизма возникли в то время, когда от приматов произошли предки современного человека, то есть около 4 млн лет назад (Blaser M. J. [et al.], 2008). Генетический анализ показал, что разнообразие штаммов *H. pylori*, как и генетическое разнообразие среди людей, уменьшается по мере удаления от Восточной Африки (Wirth T. [et al.], 2004; Linz B. [et al.], 2007). Данное обстоятельство рассматривается как доказательство того, что *H. pylori* сосуществует с людьми по крайней мере с момента их исхода из Африки, то есть уже около 60 тыс. лет (Linz B. [et al.], 2007; Moodley Y., Linz B., 2009). Вероятная динамика распространения *H. pylori* по континентам представлена на рис. 6.

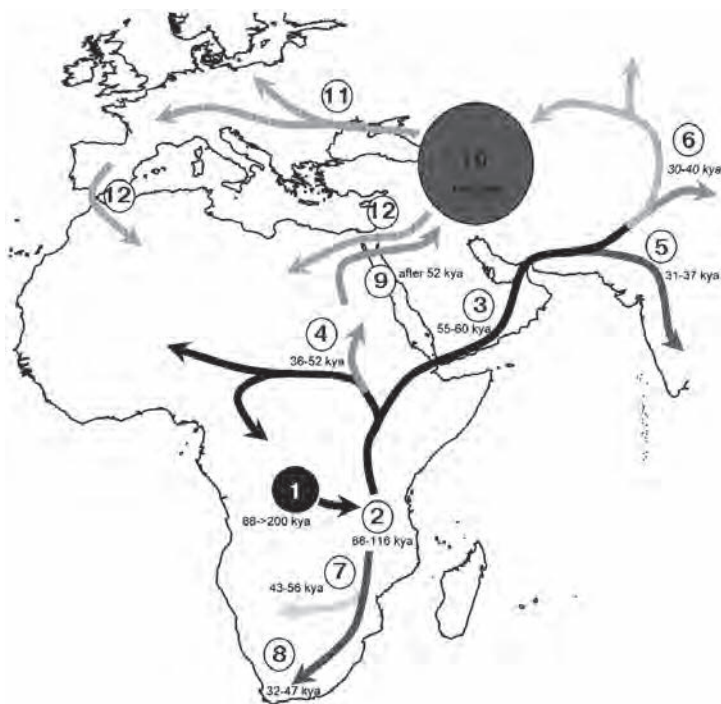


Рис. 6. Хронологическая реконструкция распространения *H. pylori* по континентам (Moodley Y. [et al.], 2012):

кка — тысяч лет назад. В кружках — вероятная последовательность и сроки распространения *H. pylori* по континентам