

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЭРОЗИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Я. С. Циммерман

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера

Представлена дефиниция гастроудоденальных эрозий (ГДЭ), их распространенность, рассмотрены спорные и нерешенные вопросы, в том числе терминологические. Подробно освещены этиология и патогенез ГДЭ, их клинические проявления и методы диагностики. Приведены оригинальная рабочая классификация ГДЭ и методы их дифференцированного лечения с учетом этиологии и особенностей патогенеза.

Ключевые слова: гастроудоденальные эрозии, этиология, патогенез, классификация, лечение

GASTRODUODENAL EROSION: STATE-OF-THE-ART

Ya. S. Tsimmerman

E. A. Vagner Perm State Medical Academy

The author proposes the definition of gastroduodenal erosions (GDE), discusses their prevalence, debatable and unresolved problems related to this pathology including terminological issues. Etiology, pathogenesis, clinical manifestations and methods of diagnostics of GDE are considered. An original classification of GDE has been developed along with the methods for differential treatment of their specific forms taking into account peculiarities of their etiology and pathogenesis.

Key words: gastroduodenal erosion, etiology, pathogenesis, classification

В многочисленных публикациях, посвященных гастроудоденальным эрозиям (ГДЭ), мы не обнаружили даже попыток дать им обобщающее краткое определение [1—6]. Представляем свое понимание сущности эрозивных повреждений верхних отделов пищеварительного тракта.

Дефиниция. Гастроудоденальные эрозии — это многофакторный патологический процесс, характеризующийся образованием поверхностных дефектов (эрозий) в слизистой оболочке (СО) желудка и/или СО двенадцатиперстной кишки (ДПК), не распространяющихся за пределы ее собственной мышечной пластинки (*tunica muscularis mucosae*), которые возникают в очагах поверхностного некроза и заживают без соединительнотканного рубца.

Первое упоминание о ГДЭ обнаружено в трудах Морганьи (G. Morgagni, 1761), который описал их, опираясь на материалы вскрытий. В последующем подробное описание ГДЭ представил Рокитанский (С. Rokitansky, 1842), рассматривавший их как «предязвенное состояние». Определенный вклад в изучение ГДЭ внес известный патоморфолог Ю. М. Лазовский [7].

Принципиальное значение имели исследования К. Каваи и соавт. [8], предложивших на основании эндоскопических данных разграничивать острые и хронические эрозии.

Острые эрозии (ОЭ) представляют собой плоские полиморфные (точечные, линейные, полигональные) дефекты СО желудка и/или ДПК диаметром 1—3 мм, покрытые фибрином или солянокислым гематином (в подобных случаях их именуют геморрагическими эрозиями), окруженные венчиком гиперемии, которые локализуются как в антральном, так и в фундальном отделе СО желудка и спонтанно эпителизируются в течение 2—7 дней.

Хронические эрозии (ХЭ) — это возвышающиеся над поверхностью СО желудка и/или ДПК округлые полиповидные образования диаметром до 5 мм, напоминающие папулу с пупковидным вдавлением в центре, которые в 82% случаев располагаются в антральном отделе СО желудка в виде цепочки, направляющейся к привратнику, что объясняется особенностями микроангиоархитектони-

ки этого отдела СО желудка [9]. ХЭ могут существовать в СОЖ недели, месяцы, годы и имеют склонность к рецидивированию [4, 10].

Распространенность. ГДЭ обнаруживают на аутопсии в 6% случаев, а при эндоскопии — в 2—20% (4—30%), в том числе при язвенной болезни (ЯБ) в 33—50%, при хронических гастритах в 14—22%. Кроме того, они образуются при циррозах печени, протекающих с портальной гипертензией (10—40%); при пороках сердца, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, особенно при их осложнении сердечной недостаточностью; при атеросклерозе брюшной части аорты и ее ветвей (10—40%); при хронических неспецифических заболеваниях легких и легочно-сердечной недостаточности (30%). Это вторичные (симптоматические) ГДЭ [2, 4, 11—15]. Отмечают увеличение частоты выявления ГДЭ с возрастом: до 60—90% после 50 лет [4, 16].

ГДЭ обнаруживают чаще у мужчин, чем у женщин (в соотношении 1,5—2,8:1), причем значительно преобладает желудочная локализация эрозий над дуоденальной: 75/25%, из них 95% находятся в пилороантральной зоне и только 5% — в СО фундального отдела желудка [12]. Геморрагические осложнения ГДЭ (преимущественно ОЭ) по частоте уступают только ЯБ желудка и ДПК [2].

ОЭ и ХЭ могут быть одиночными и множественными. ОЭ чаще всего развиваются вторично, как осложнение различных заболеваний, причем не только гастроэнтерологических, в то время как ХЭ нередко протекают изолированно, как первичный патологический процесс, поражающий СО желудка и ДПК [17].

Терминологические и другие нерешенные вопросы. ОЭ именуют также банальными, простыми, поверхностными, неполными, а ХЭ — приподнятыми, выпуклыми, полными, осподобными (вариолиформными). Развитию ОЭ в части случаев предшествуют субэпителиальные геморрагии петехиального типа, — тогда их предлагают именовать геморрагическими эрозиями [18]. Поскольку ОЭ в части (8,8%) случаев предшествуют или сопутствуют (37,1%) развитию ЯБ желудка и ДПК, отдельные авторы предлагают рассматривать их как «пред-

язвенное состояние» [19, 20], что мы считаем по меньшей мере спорным [17, 21].

ХЭ подразделяют на незрелые и зрелые. Незрелые ХЭ отличаются наличием на их вершине пупковидного вдавления с венчиком гиперемии, зрелые ХЭ — округлого изъязвления, развившегося в результате некроза и десквамации эпителия. Считают, что зрелые эрозии соответствуют клиническому обострению процесса, а незрелые — его ремиссии.

ГДЭ не включены ни в Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра (МКБ-10, 1995), ни в Международную классификацию хронических гастритов (ХГ), известную как Сиднейская система, включая и ее более поздний Хьюстонский вариант [22, 23]. Лишь в эндоскопическом разделе Сиднейской системы упоминается о возможности визуального обнаружения ОЭ и ХЭ.

Не является ли это свидетельством отсутствия у их разработчиков (а это ведущие гастроэнтерологи мира) четких представлений о месте и значении ГДЭ в патологии? [8, 22—25].

Существует ли грань между «ХГ с эрозиями» и «эрозивным ХГ»? Имеются ли достаточные основания рассматривать ГДЭ как «предязвенное состояние»? [20]. Возможна ли трансформация ХЭ в гиперпластические полипы и их малигнизация? [2]. На эти и ряд других вопросов пока нет убедительного ответа.

Этиология и патогенез. В этиологии и патогенезе ГДЭ выделяют 2 группы факторов: экзогенные и эндогенные. Среди экзогенных факторов называют *Helicobacter pylori* (НР)-инфекцию; местные и системные микроциркуляторные (гипоксические) расстройства; стрессорные (психотравмирующие) воздействия; токсико-химические факторы, в том числе лекарственные (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, глюкокортикоиды, калия хлорид и др.), профессиональные (вибрация, пары жирных кислот и щелочей, соединения фтора и др.) и алиментарные (алкоголь и его суррогаты, острые приправы и специи, необработанный кофе и др.). В числе эндогенных факторов указывают ацидопептическую агрессию; действие «детергентов» (желчные кислоты и лизолецитин) при дуоденогастральном рефлюксе (ДГР); местные иммунные нарушения, обуславливающие снижение цитопротективных свойств СО желудка и ДПК; накопление в желудке продуктов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) с одновременным снижением антиоксидантной защиты [12, 26—28]; симптоматические (соматогенные, или вторичные) ГДЭ (при различных внутренних заболеваниях) [13—16], в том числе у больных язвенным колитом и болезнью Крона, раком кишечника, при распространенных ожогах тела, сепсисе и шоке, после обширных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и др. [5, 66].

Helicobacter pylori НР-инфекция и ГДЭ. НР-инфекции принадлежит важная роль в развитии ГДЭ. НР являются этиологическим фактором антрального неатрофического ХГ типа В и принимают участие в патогенезе ЯБ желудка и ДПК.

При ГДЭ НР обнаруживают в СО желудка и ДПК даже реже, чем в общей популяции: в 60% случаев против 75—91% [2, 21]. По мнению В. Б. Гриневича и соавт. [4, 29], НР не являются основным патогенетическим фактором ГДЭ и не оказывают какого-либо влияния на их клинические проявления, но, возможно, способствуют хронизации эрозивного процесса и его прогрессированию.

ГДЭ чаще всего образуются в пилороантральном отделе СО желудка на фоне ХГ, ассоциированного с НР-инфекцией (тип В), а также при лимфоцитарном ХГ, развитие которого (предположительно) обусловлено особой реакцией СО желудка на внедрение НР [30].

Как известно, ХГ типа В характеризуется гиперплазией G-клеток в СО антрума желудка, влекущей за собой гипергастринемию и избыточную продукцию ионов H^+ . Одновременно снижается содержание в СО желудка D-клеток, вырабатывающих соматостатин, ингибирующий кислотообразование в желудке. НР вырабатывают протеазы (муциназу и др.), которые разрушают гликопротеины желудочной слизи, вызывая дезинтеграцию ее полимерных структур. В результате агрессивность желудочного сока повышается, а протективные свойства СО желудка, напротив, снижаются; нарастает ретродиффузия ионов H^+ , ухудшается состояние микроциркуляторного русла в СО желудка, возникают тромбозы в микрососудах желудка с образованием микронекрозов и эрозивных повреждений СО желудка [4, 17, 21, 29].

Под влиянием НР уменьшается количество клеток, экспрессирующих интерлейкин (ИЛ) 4, который действует как противовоспалительный цитокин, и одновременно нарастает активность макрофагов в *lamina propria* СО желудка, стимулирующих образование провоспалительных цитокинов типа ИЛ-1, факторы некроза опухолей α (ФНО α) и ИЛ-8.

Цитокины — это низкомолекулярные белки, выполняющие важную роль в межклеточном взаимодействии. Они активно участвуют в регуляции воспалительных, иммунных реакций, в метаболических процессах, образуя «цитокиновую сеть» (cytokine network), действующих как саморегулирующаяся система. Их определяют методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем [12, 28].

Важное значение в патогенезе ГДЭ принадлежит местному иммунному ответу СО желудка на внедрение НР, особенно их цитотоксических штаммов (cagA⁺). Из двух классов Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺) при НР-инфекции чаще определяется Th1-фенотип, который не только продуцирует провоспалительные цитокины (ИЛ-8 и др.), но и активирует макрофаги, образующие ИЛ-12, стимулирующий высвобождение интерферона γ (ИФН- γ) натуральными киллерами (НК-клетками), который несет ответственность за местный иммунный ответ. Одновременно снижаются уровень неспецифических факторов защиты (лизоцима, комплемента) и эффективность фагоцитоза [28]. Предполагаемое значение НР в патогенезе ГДЭ находит подтверждение и в эффективности анти-НР-терапии [12, 21, 28].

Цитотоксические штаммы НР (CagA⁺) в определенных условиях могут индуцировать «окислительный взрыв» с резким повышением образования продуктов СРОЛ (диеновых конъюгат, гидроперекисей и др.). Образовавшиеся свободные радикалы кислорода способны вызывать воспалительный процесс и коагуляционный некроз, повреждать ДНК эпителиоцитов и способствовать развитию деструктивных изменений в СО желудка, повышая продукцию лейкотриена B_4 в нейтрофилах и образование РАФ-фактора (platelet-activating factor), являющегося медиатором воспалительного процесса [28, 31].

Лимфоцитарный ХГ был выделен в особую форму J. Naot и соавт. в 1985 г. [32, 33]. Он характеризуется увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в поверхностных слоях СО желудка (до 25—30

МЭЛ на 100 эпителиоцитов при норме менее 10). Лимфоцитарный ХГ протекает с образованием ХЭ и фовеолярной гиперплазией, развивающихся на фоне лимфоцитарной воспалительной инфильтрации *lamina propria* СО желудка с примесью нейтрофилов, обуславливающих повреждение эпителиоцитов.

Специфическими особенностями лимфоцитарного ХГ являются, во-первых, повышение содержания МЭЛ (зрелых Т-лимфоцитов-супрессоров — CD8⁺), которые избирательно поражают область желудочных ямок и валиков, преимущественно в фундальном отделе, но не проникают в глубокие слои СО желудка, а во-вторых, частое сочетание с целиакией (в 40—50% случаев). Предполагают, что глютен, содержащийся в клейковине некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, ячменя и овса) и вызывающий поражение тонкой кишки — целиакию — у наследственно детерминированных лиц, это лишь реализующий фактор, провоцирующий развитие извращенной иммунной реакции в СО желудка на действие местных антигенов, напоминающей целиакию. При сочетании лимфоцитарного ХГ и целиакии ГДЭ образуются не только в фундальном, но и в антральном отделе СО желудка [34—36, 74].

Вторая гипотеза связывает развитие лимфоцитарного ХГ с НР-инфекцией, которая вызывает особую (необычную) реакцию СО желудка на внедрение НР. В качестве доказательства ссылаются на эффект анти-НР-терапии, однако у этой гипотезы имеются оппоненты [30].

ГДЭ часто развиваются при приеме НПВП. Эрозивно-язвенные повреждения СО желудка и ДПК обнаруживают у 40—50% больных, длительно принимающих НПВП по поводу ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний суставов. Ведущим механизмом развития ГДЭ при приеме НПВП является блокада ими фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего 2 изомера: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В то время как блокада ЦОГ-2 обуславливает противовоспалительный и анальгезирующий (лечебный) эффекты НПВП, блокада ЦОГ-1 вызывает системную депрессию синтеза простагландинов (ПГ), что служит главной причиной эрозивно-язвенных повреждений СО желудка и ДПК. Под влиянием НПВП подавляется ЦОГ-1-зависимый синтез ПГ (ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПGI₂, ПGF₂) за счет снижения активности фермента ПГ-синтазы, что вызывает истощение их запасов в тканях и развитие «ятрогенной» простагландиновой недостаточности [37—40].

Основным субстратом для синтеза ПГ и их нестабильных метаболитов (простациклина и тромбоксана) является арахидоновая кислота. Взаимодействуя с участками связывания ЦОГ-1, НПВП прерывают циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, препятствуя синтезу ПГ, тормозящих образование ионов H⁺ и пепсиногена желудочными железами, повышая тем самым кислотность желудочного сока, снижая продукцию слизи и бикарбонатов, укрепляющих слизисто-бикарбонатный барьер (СББ) желудка, который выполняет роль селективного защитного слоя СО желудка. Экспрессированный на слизи секреторный иммуноглобулин А (sIgA) задерживает различные патогены (бактерии, вирусы, желчные кислоты, лизолецитин, этанол и др.), способные нарушить целостность СО желудка. Угнетая продукцию слизи, НПВП ослабляют и этот механизм защиты СО желудка. Таким образом, угнетение образования ПГ резко повышает активность кислотопептического фактора и снижает протективные свойства СО желудка, создавая благоприятные условия для образования ГДЭ [41].

ДГР выявляют у 75% больных с ГДЭ [11, 42]. В эксперименте желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, забрасываемом в желудок из ДПК, в количестве, превышающем $0,13 \pm 0,05$ мг/мл, способны разрушать СББ желудка, а введение желчи в желудок экспериментальных животных вызывает образование ОЭ и подслизистых кровоизлияний [11]. При часто повторяющемся ДГР в СО антрального отдела желудка выявляют ГДЭ у 70% обследованных. При этом количество тучных клеток уменьшается в 2 раза, что сопровождается дефицитом биологически активных веществ и снижением резистентности СО желудка за счет разрушения СББ желудка. У больных с ГДЭ интенсивность ДГР с забросом в полость желудка «детергентов» (желчные кислоты, лизолецитин) существенно превышает аналогичные показатели у здоровых людей [11]. В кислой среде желудка желчные кислоты способны проникать в глубокие слои СО желудка, вызывая ее деструкцию [3]. Кроме того, при ДГР отмечено развитие микроциркуляторных расстройств с нарушением терминального кровотока в антральном отделе СО желудка [43].

Нам, однако, представляется, что значение ДГР в патогенезе ГДЭ преувеличено. В Сиднейской классификационной системе [22] выделяют токсико-химический рефлюкс-гастрит (тип С), но исключительно в оперированном желудке (в его культе). Поскольку ДГР нередко встречается и у здоровых людей, не вызывая у них развития рефлюкс-гастрита и ГДЭ, считают, что в процессе эволюции желудок выработал определенные защитные механизмы против «детергентов», забрасываемых в антральный отдел желудка из ДПК при ДГР [21, 44—46].

Стрессорные психотравмирующие факторы и ГДЭ. Первичные формы ГДЭ обнаруживают иногда у практически здоровых молодых людей, перенесших тяжелые психотравмирующие ситуации [12, 34, 42, 46].

При изучении вегетативного и психического статуса у больных с ГДЭ выявлены высокий уровень личностной и реактивной тревожности, вегетативная дистония, которые способны обусловить повышение кислотопептической активности, ДГР, ослабление СББ желудка за счет перехода слизиобразования на неэффективный тип [42].

В группе первичных ХЭ предлагают выделять стрессогенно-адаптационные ГДЭ, преимущественно у молодых людей, развивающиеся при воздействии психотравмирующих и психосоциальных факторов [4]. Нередко (30%) они склонны к обратному развитию в течение 2—3 мес. Отмечено, что вегетативная дистония с нарушением вегетативной реактивности встречается у больных с ГДЭ чаще, чем в общей популяции, а включение психотропных препаратов в комплексную терапию повышает ее эффективность [48]. Среди стрессорных воздействий, вызывающих образование ГДЭ, фигурируют также обширные ожоги тела, оперативные вмешательства, травмы и т. п.

Роль иммунных нарушений в патогенезе ГДЭ. Иммунную систему условно подразделяют на 2 зоны: индуктивную (пейеровы бляшки, регионарные лимфатические узлы), обеспечивающую распознавание, презентацию антигена и формирование популяции антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, и эффекторную (лимфоидные клетки *lamina propria* и МЭЛ), в которой В-лимфоциты синтезируют иммуноглобулины (Ig), а моноциты (макрофаги и НК-клетки) продуцируют цитокины. Т-лимфоциты локализуются в эпителиальном слое, а В-лимфоциты — в основной пластинке СО желудка, где они дифференцируют-

ся в плазматические клетки, синтезирующие sIgA, которому принадлежит ведущая роль в местном иммунитете. Он устойчив к действию протеаз и, располагаясь в надэпителиальном слое слизи, препятствует адгезии бактерий и их токсинов на эпителиоцитах СО желудка.

В краевых зонах ГДЭ эпителиоциты не продуцируют sIgA, в связи с чем образуется его локальный дефицит. А одновременная гиперпродукция IgG приводит к блокаде иммунных комплексов и рецепторов Т-лимфоцитов-супрессоров, участвующих в регуляции местного иммунитета. При этом нарушаются выработка лимфокинов и тканевый метаболизм и развиваются дистрофические изменения в СО желудка, способствующие хронизации ГДЭ; угнетаются и неспецифические факторы защиты СО желудка.

Структурной основой местного Т- и В-иммунитета является лимфоидная ткань, ассоциированная с СОЖ (mucosa-associated lymphoid tissue — MALT). При ГДЭ снижен уровень специфических сывороточных антител класса IgE, а содержание IgM, IgG и особенно IgA повышено (в 71% случаев), что отражает выраженность и активность иммунного ответа на инфекционные (НР) и неспецифические антигены. Сохранение высокого уровня IgA, IgG и IgM в фазе ремиссии указывает на хронизацию ГДЭ и возможность рецидива [28, 29, 41]. О недостаточности адаптационных механизмов иммунной системы свидетельствует пониженный уровень специфических IgE в фазе ремиссии [41].

В *lamina propria* СО желудка располагаются CD8⁺-лимфоциты, обладающие цитотоксическими свойствами, и NK-клетки, осуществляющие противоопухолевый и противовирусный надзор. Th1-лимфоциты с фенотипом CD4⁺ вырабатывают ИФН- γ и ИЛ-2, выполняющий важную роль в регуляции клеточного иммунитета. Th2-лимфоциты синтезируют ИЛ-4 и ИЛ-5 и одновременно ингибируют продукцию ИЛ-12. Нарушение дифференцировки Th1- и Th2-лимфоцитов способствует «прорыву» местной иммунной защиты, что создает благоприятные условия для развития различных патологических процессов, в том числе ГДЭ.

Цитокины, как известно, подразделяются на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО α , ИФН- γ и др.) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10 и др.). При контаминации СО желудка НР активируются макрофаги в *lamina propria* СО желудка, синтезирующие ИЛ-8, а нейтрофилы в инфекционном очаге начинают продуцировать ФНО α и ИЛ-1 β , дающие провоспалительный эффект. ИФН- γ , вырабатываемый NK-клетками и Т-лимфоцитами, вызывает экспрессию антигенов гистосовместимости системы HLA-DR II класса на мембране эпителиоцитов, а комплекс DR—антиген, локализованный в макрофаге, «запускает» местный иммунный процесс.

При ГДЭ в 100% случаев снижается содержание ИФН- γ (до 25—32 ЕД/мл — в 7 раз) и развивается дисбаланс различных компонентов лимфокиновой системы, что приводит к иммунодефицитному состоянию [12, 28, 43, 49—52].

Значение микроциркуляторных расстройств. Развитие ГДЭ тесно связано с нарушениями в микроциркуляторном русле СО желудка и ДПК. При гистологическом изучении биопсионного материала из различных отделов СО желудка, как правило, устанавливают наличие периваскулярного отека, микрогеморрагий, расширение венул и сужение артериол, полнокровие и утолщение стенок микрососудов, отложение фибрина в околососудистой области.

При биомикроскопическом исследовании сосудов глазного дна у больных с ХЭ обнаружены извитость сосудов, стаз крови, микротромбозы. Выраженность этих изменений не зависит от этиологии ГДЭ, наличия (или отсутствия) контаминации СО желудка и ДПК НР [17, 53].

С помощью лазерной доплеровской флоуометрии (аппарат ЛАКК-01) выявлены изменения во всех звеньях гемостаза и локальные нарушения тканевого кровотока у 93,7% больных с ХЭ, которые характеризовались застоем в венозном звене микроциркуляторного русла, более выраженном в антруме, чем в фундальном отделе, ухудшением терминального кровотока и снижением тканевой перфузии в сочетании с повышенной агрегацией тромбоцитов. Гистологически обнаружены артериовенозные шунты и аневризматические расширения микрососудов [43, 53—55].

При исследовании системы гемостаза у больных с ХЭ нами в 54,5% случаев выявлено умеренное снижение протромбинового индекса (до 82—88% при норме 95—105%) и активированного парциального тромбопластинового времени (до 26—28 с при норме 35—45 с), а по результатам тромбоэластографии — снижение максимальной амплитуды осцилляций (до 2 отн. ед. при норме 3,3—4,3 отн. ед.) [17].

При изучении «гормонального профиля» больных с ГДЭ установлено повышенное содержание кортизола, инсулина (на 33—37%) и гастрина в сыворотке крови. При корреляционном анализе выявлены определенная зависимость образования ГДЭ от содержания некоторых гормонов (тироксина, кортизола, инсулина, тиреотропного гормона гипофиза), дисбаланс в содержании некоторых интестинальных гормонов [11, 16, 48]. Кроме того, отмечено изменение уровня циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) [16, 19].

В целом приведенные данные подтверждают важное значение микроциркуляторных расстройств и метаболических нарушений в СО желудка и ДПК в патогенезе ГДЭ [17, 21, 53—55].

Вторичные (соматогенные) ГДЭ, развивающиеся при различных заболеваниях (перечислены выше), также в большей или меньшей степени связаны с расстройством кровоснабжения СО желудка и ДПК; среди них преобладают ОЭ.

Клиническая картина. Клиническая симптоматика при ГДЭ не имеет специфических черт. ОЭ в 30% случаев протекают латентно или малосимптомно. Поскольку ОЭ чаще всего развиваются вторично, их клинические проявления обычно маскируются симптомами основного заболевания, на фоне которого они возникли. В части случаев больных беспокоят чувство тяжести, жжение и дискомфорт в эпигастральной области, изредка — умеренная эпигастралгия, изжога натошак. В 3—4,5% при ОЭ возникают геморрагические осложнения, протекающие с кровавой рвотой и меленой. Чаще встречаются скрытые («оккультные») кровотечения, проявляющиеся общей слабостью, повышенной утомляемостью, нарастающей железодефицитной анемией.

Острые эрозивно-язвенные повреждения СО желудка и ДПК, индуцированные приемом НПВП, характеризуются малосимптомным течением и могут манифестировать профузным кровотечением и даже перфорацией [39, 40].

При ХЭ болевой и диспепсический синдромы выражены ярче, чем при ОЭ. В части случаев преобладает язвенно-подобный, но менее интенсивный болевой синдром, сочетающийся с изжогой, метеоризмом, склонностью к

запорам. При длительном (более 3 лет) течении в 2/3 случаев ХЭ приобретает рецидивирующий характер (по 2—3 рецидива ежегодно) [26, 27]. В 93,7% ХЭ локализуются в антруме желудка и только в 6,3% — одновременно в антральном и фундальном отделах, причем в 77,9% выявляют множественные ГДЭ [3, 12].

Нами выделены язвенно-подобный (50—57%) и гастритический (40—42%) варианты течения ХЭ. Диспепсические явления установлены у 75—88% больных, в том числе отрыжка (у 35%), тошнота (у 45%) и рвота (у 3%). При изолированном течении ХЭ преобладает гастритический вариант, при сочетании ХЭ с ЯБ — язвенно-подобный [17].

Из предрасполагающих факторов развития ГДЭ имеют значение нарушение режима питания и алиментарные погрешности (у 94,8%), злостное курение (у 35,9%), стрессорные ситуации (у 36,3%), злоупотребление алкоголем (у 31,1%).

В значительной части случаев ХЭ протекают длительно (месяцы, годы); характерна рефрактерность к лечению. Кровотечений, как правило, не бывает. Иногда возможна трансформация ХЭ в гиперпластический полип и крайне редко — малигнизация [3, 17, 20].

Диагностика. Ведущим (скрининговым) методом диагностики ГДЭ является гастродуоденофиброскопия (ГДФС). ОЭ выглядят как поверхностные, плоские дефекты СО желудка и/или ДПК различной формы диаметром 1—3 мм с ободком гиперемии вокруг, одиночные или множественные. ХЭ имеют вид возвышающихся над поверхностью СО желудка полиповидных образований размером 3—8 мм с пупковидным эрозированным вдавлением на верхушке, которое заполнено фибрином или солянокислым гематином. ХЭ локализуются преимущественно в пилороантральном отделе СО желудка в количестве от 5 до 15, располагаясь в виде цепочки, направленной в сторону привратника. Очень редко ХЭ образуются на вершине гиперпластических полипов и могут подвергаться малигнизации [17, 21, 56, 57].

Достоверный диагноз ГДЭ устанавливают при морфологическом исследовании биоптатов СО желудка. Гистологически при ХЭ определяют наличие некроза и десквамации поверхностного и ямочного эпителия, воспалительную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофилов в перизерозивной зоне СО желудка. Это так называемые полные ХЭ с фовеолярной и простой регионарной гиперплазией, характеризующейся десинхронизацией процессов пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов СО желудка. Их именуют эволюционирующими ХЭ, если они со временем подвергаются регрессии и исчезают, и неэволюционирующими, или торпидными, ХЭ, когда они сохраняются без заметной динамики на протяжении многих месяцев и даже лет. В последнем случае при гистологическом исследовании обнаруживают фиброз стромы и фибриноидный некроз в *lamina propria* СО желудка [12, 17, 21, 34, 43]. В краевой зоне ХЭ наблюдается интенсивная продукция слизи; развивается сеть подэпителиальных сосудов с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов и периваскулярным склерозом, артериовенозными шунтами и признаками хронической гипоксии, что приводит к снижению протективных свойств СО желудка. Кроме того, отмечаются удлинение шеечных отделов желудочных желез и их кистозное расширение, а также обширные участки фиброза.

В редких случаях в гистологических препаратах ХЭ выявляют признаки эпителиальной дисплазии высоких

степеней (предрак) и клетки аденокарциномы, подтверждающие возможность малигнизации ХЭ [25]. В значительной части случаев ХЭ развиваются изолированно, как самостоятельный патологический процесс, но могут сочетаться с различными заболеваниями [17, 21, 36, 43].

Состояние микроциркуляции при ГДЭ изучают различными методами: в гистологических препаратах СО желудка; методом биомикроскопии сосудов глазного дна; методом лазерной доплеровской флоуметрии (на аппарате ЛАКК-01) с введением датчика в желудок через биопсийный канал эндоскопа [43, 53—55].

Присутствие в СО желудка и ДПК НР-инфекции определяют обычно двумя методами: при микроскопическом исследовании биоптатов СО желудка (окраска метиленовым синим, по Гимзе, по Вартин—Старри и др.), уреазным неинвазивным дыхательным тестом с ^{13}C , определением антигенов НР в фекалиях, быстрым уреазным тестом и др. При этом разграничивают слабую (менее 20 НР в поле зрения), среднюю (20—50 НР в поле зрения) и высокую (более 50 НР в поле зрения) степень контаминации СО желудка НР [58].

Содержание простагландинов (ПГЕ₁, ПГЕ₂ и др.) устанавливают методом радиоиммунного анализа (в нг на 1 мг белка) [12].

Иммунный статус больных с ГДЭ оценивают с помощью реакции розеткообразования (Е-РОК) и путем определения Т-лимфоцитов-супрессоров и хелперов, а также концентрации Ig основных классов (А, М и G) и активности фагоцитов [28, 34, 49, 53].

Дополнительно иногда определяют содержание лизоцима (нефелометрическим методом) и слизиобразование в желудке (по уровню фукозы, свободных и олигосвязанных сиаловых кислот и др.), содержание циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в периферической крови (методом радиоиммунного анализа) [16, 45].

Классификация ГДЭ. Общепринятой классификации ГДЭ не существует. Наиболее удачной из ранее предложенных мы считаем классификацию ГДЭ В. Б. Гриневича и соавт. [47]. В 2001 г. нами была предложена рабочая классификация ГДЭ, которую мы приводим ниже с некоторыми уточнениями [17].

Рабочая классификация ГДЭ

- I. *По типу ГДЭ:* 1) острые эрозии (2—7 дней); 2) хронические эрозии (более 30 дней).
- II. *По количеству и локализации ГДЭ:* 1) одиночные (1—3); 2) множественные (более 3); 3) желудочные; 4) дуоденальные.
- III. *По фазам течения:* 1) острая фаза; 2) фибринозная фаза; 3) фаза эпителизации; 4) фаза клинко-анатомической ремиссии.
- IV. *По этиологии и/или патогенезу:* 1) экзогенные, связанные: с НР-инфекцией (редко с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса); с психотравмирующими (стрессорными) воздействиями; с токсико-химическими повреждениями: с лекарственными (НПВП и др.); профессиональными (вибрация, фторсодержащие соединения и др.); с алиментарными факторами (алкоголь, необработанный кофе и др.) 2) эндогенные, связанные: с местными и системными микроциркуляторными расстройствами; с ацидопептической агрессией; с воздействием «детергентов» (желчные кислоты, лизолецитин) при ДГР; с иммунными нарушениями (иммунодефицитом); с накоплением продуктов СРОЛ (диеновые конъюгаты и др.); с различными заболеваниями (вторичные, симптоматические ГДЭ).

V. По клиническим особенностям: 1) ГДЭ с болевым синдромом; 2) с диспепсическим синдромом; 3) латентно-го течения.

VI. Осложнения ГДЭ: 1) гастродуоденальные кровотечения (ОЭ); 2) трансформация в гиперпластический полип и малигнизация (ХЭ).

Некоторые дискуссионные вопросы. Еще в 1954 г. E. Palmer [59] предложил термин «эрозивный гастрит». Однако до сих пор недостаточно четко прослеживается грань между «эрозивным гастритом» и «гастритом с эрозиями». В МКБ-10 выделена нозологическая форма «острый эрозивный (геморрагический) гастрит» (шифр К 29.0), но нет «хронического эрозивного гастрита». Острый эрозивный гастрит диагностируют на основании типичной эндоскопической картины: точечных или линейных поверхностных эрозий с венчиком гиперемии вокруг, а также наличия подслизистых кровоизлияний [60]. Ю. И. Фишзон-Рысс [61] предложил при обнаружении одиночных (1—3) эрозий диагностировать «гастрит с эрозиями», а при множественных — «эрозивный гастрит», с чем можно согласиться.

Крепкие алкогольные напитки могут обусловить развитие острого алкогольного (эрозивного) гастрита (ОАГ) [62], однако возможность существования хронического алкогольного гастрита многими оспаривается [63, 64]. В МКБ-10 выделен «алкогольный гастрит» (шифр К 29.2), но без конкретизации (острый или хронический). ОАГ протекает с нарушением местного кровотока и микроциркуляции, некрозом и десквамацией эпителия, образованием ОЭ и интерстициальных геморрагий в сочетании с воспалительной нейтрофильной инфильтрацией СО желудка. Но эти изменения большей частью обратимы и обычно заканчиваются восстановлением структуры и функции СО желудка. Эволюция ОАГ в ХАГ, по-видимому, является исключением.

Правомерно ли рассматривать ХЭ как предъязвенное состояние? [20]. По нашему мнению, для этого нет достаточных оснований [17]. Наши аргументы:

ХЭ предшествуют развитию ЯБ не чаще, чем в 8,8% случаев, а сопутствуют ей — в 37,1%. В 56,1% ХЭ существуют изолированно, как самостоятельный процесс в СО желудка.

При ЯБ ДПК ХЭ обнаруживают в СО желудка в 41%, а при ЯБ желудка только в 2,9%.

При сочетанном течении ЯБ и ХЭ последние встречаются примерно с одинаковой частотой как при обострении (рецидиве), так и при ремиссии ЯБ.

ХЭ в 61,5% имеют длительное, торпидное рецидивирующее течение (месяцы, годы), независимо от фазы течения ЯБ [20]. Аналогичной точки зрения придерживаются Л. И. Аруин и соавт. [36].

По мнению В. Б. Гриневича и Ю. П. Успенского [4], развитие ГДЭ — результат глубоких расстройств гомеостаза организма, реализующихся через метаболические, иммунологические, гемоциркуляторные расстройства в связи с чем их следует рассматривать не как местный деструктивный процесс в СО желудка и ДПК, а как специфическое эрозивное состояние всей гастродуоденальной зоны.

Лечение больных с ГДЭ. С учетом многообразия этиологических факторов и сложности патогенеза ГДЭ лечение должно быть дифференцированным и индивидуализированным.

Больным с ГДЭ необходимо отказаться от курения и алкоголя, а также от приема жирной, жареной, острой пи-

щи. Наиболее приемлем лечебный стол № 1б с постепенным переходом на стол № 1 (основной).

При наличии НР-ассоциированного ХГ (типа В) необходима эрадикационная терапия с использованием «тройных» схем эрадикации (де-нол по 120 мг 4 раза в сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней. Эффективность анти-НР-терапии при ХЭ достигает 90% [24]. Между частотой эрадикации НР и эпителизацией ХЭ отмечена четкая корреляционная связь, причем эрадикация НР была достигнута у 88,4%, а рецидив ХЭ в течение ближайших 6 мес отмечен лишь у 8,3% больных [17, 66, 68].

В связи с важным значением в патогенезе ГДЭ нарушений микроциркуляции в СО желудка и ДПК нами предложено их лечение ангиопротектором тренталом, устраняющим расстройства в микроциркуляторном русле СО желудка и ДПК и улучшающим реологические свойства крови (по 100 мг внутривенно ежедневно в течение 14 дней). Эффективность лечения ХЭ тренталом достигает 85% при полном отсутствии рецидивов в течение 6 мес. Следует подчеркнуть, что трентал не влияет ни на контаминацию СО желудка НР, ни на уровень кислотообразования в желудке [17].

Эффект применения антисекреторных препаратов при ХЭ (ранитидин по 150 мг 2 раза в сутки или омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней; затем по 20 мг на ночь в течение еще 14 дней), оказался весьма скромным — 15%, а рецидивы ХЭ возникли за 6 мес у 23,1% больных. Хотя ГДЭ не возникают при ахлоргидрии и желудочной ахилии, однако значение ацидопептического фактора в их патогенезе сравнительно невелико.

С целью нормализации выявленных иммунологических нарушений при ГДЭ используют иммуномодуляторы. Мы рекомендуем имунофан (регуляторный пептид, активирующий местный иммунитет, по 1 мл 0,005% раствора внутримышечно), чередуя его с тактивином (по 1 мл 0,01% раствора подкожно) — по 10 инъекций. Целесообразно одновременно принимать олиговит, содержащий комплекс витаминов и микроэлементов (по 1 капсуле в день в течение 3—4 нед) [65, 67]. Отмечены высокая частота исчезновения ХЭ и повышение эффекта эрадикации НР (с 33—55 до 84%) [65, 67].

При лечении эрозивно-язвенных повреждений СО желудка, обусловленных приемом НПВП, наиболее высокий эффект достигнут при назначении ингибиторов протонной помпы (омепразола и его аналогов) и синтетического аналога простагландина E₁ (мизопростола). Омепразол назначают в дозе 20—40 мг 2 раза в сутки, рабепразол — по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед; эрозивно-язвенные повреждения исчезают у 75—76% больных.

Мизопропростол (по 200 мкг 4 раза в сутки в течение 4—6 нед) обуславливает достижение такого же эффекта, но отдаленные результаты лучше у омепразола (ремиссия длится более 6 мес у 59% больных против 48% при использовании мизопростола) [12, 39, 40].

При ГДЭ, обусловленных ДГР, наиболее оправданно назначение прокинетиков: метоклопрамида (церукала) и домперидона (мотилиума) — по 10 мг 3—4 раза в сутки, а также нового прокинетика итоприда (ганатона) с двойным механизмом действия (антидофаминергическим и антихолинэстеразным): по 100 мг 3—4 раза в сутки в течение 4—6 нед. Одновременно целесообразен прием эглонила (сульпирида) — атипичного нейрореплетика с прокинетическим эффектом (по 50 мг 2—3

раза в сутки) [42, 69—71]. Для связывания и выведения «детергентов» (желчные кислоты, лизолецитин), заброшенных в желудок из ДПК, используют смекту (диоктаэдрический смектит) — высокоселективный сорбент (3 г растворяют в стакане воды) или холестирамин (по 4 г 3—4 раза в сутки) [73], а также антациды, содержащие окись алюминия (маалокс — суспензия) [11, 17, 21, 42, 45, 73].

При установлении роли психогенных факторов в патогенезе ГДЭ оправдано применение психотропных препаратов: ноотропов (пирацетам по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3—4 нед, антидепрессантов (коаксил по 12,5 мг 3 раза в сутки в течение 4—8 нед), нейролептиков (эглонил) или анксиолитиков (грандаксин по 50 мг в сутки в течение 2 нед) [42, 48, 69—72].

При лимфоцитарном ХГ, протекающем с ГДЭ в случае контаминации СО желудка НР применяют курс «тройной» эрадикационной терапии (омепразол по 20 мг 2 раза

в сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7—10 дней), а при НР-негативной форме, протекающей с целиакией, назначают аглютоновую диету и глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут или будесонид по 3 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), вызывающие редукцию ГДЭ.

При всех формах ГДЭ могут оказаться полезными гастро(дуодено)протекторы: сукральфат (по 1000 мг 3 раза в сутки) и де-нол (по 120 мг 4 раза в сутки в течение 3—4 нед) [17, 24].

При вторичных формах ГДЭ (у больных бронхиальной астмой, с артериальной гипертензией и др.) необходимо прежде всего активное лечение основного заболевания, ставшего причиной эрозивных поражений СО желудка, а также использование симптоматических средств для лечения ГДЭ (они названы выше) [13—15].

В целом эффективность лечения большинства форм ГДЭ достаточно высока.

Сведения об авторе:

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.; тел. (342) 245-15-74

ЛИТЕРАТУРА

1. Рысс Е. С., Фишзон Ю. И. Эрозия желудка, эрозивный гастрит, их формы и подходы к лечению. Клин. мед. 1995; 4: 31—34.
2. Водолагин В. Д. Об эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. мед. 1997; 5: 11—12.
3. Маев И. В., Орлов Л. Л., Нефедова Ю. В. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. мед. 1997; 6: 57—60.
4. Гриневич В. Б., Успенский Ю. П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области. Рус. мед. журн. 1998; 6 (3): 149—153.
5. Matsumura M., Matsui T., Hatakeyama S. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and correlation between severity of upper gastrointestinal lesions and Helicobacter pylori infection in Japanese patients with Crohn's disease. J. Gastroenterol. 2001; 36 (11): 740—747.
6. Вахрушев Я. М., Белова Е. В., Ефремова Л. И. Эрозии гастродуоденальной зоны: самостоятельная нозологическая форма или фаза язвенной болезни? Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003; 2: 19—21.
7. Лазовский Ю. М. Функциональная морфология желудка в норме и патологии. М.; 1948.
8. Kawai K., Shimamoto K., Misaki F. et al. Erosion of gastric mucosa (pathogenesis incidence and classification of erosive gastritis). Endoscopy 1970; 2 (3): 377—378.
9. Raschke M. Microangiarchitecture of gastric mucosa in man. Antrum ventriculi. Acta Anat. 1990; 137 (2): 172—179.
10. Kula Z., Kozlowski W., Rudzinski J. et al. Chronic gastritis and ulcer disease in young men. Przegl. Lek. 1996; 53 (10): 722—755.
11. Вахрушев Я. М., Никишина Е. В. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов. Клин. мед. 1999; 2: 28—31.
12. Маев И. В., Козюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Гаджиева М. Г. Клиническая эффективность комплексной терапии хронических эрозий желудка с использованием синтетического аналога простагландина E₁ мизопростол (сайтотека). Клин. фармакол. и тер. 1999; 8 (4): 45—48.
13. Смирнова Л. Е. К проблеме коморбидности эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при артериальной гипертензии. Клин. мед. 2003; 3: 9—15.
14. Смирнова Л. Е., Шпак Л. В., Виноградова В. Ф. Особенности коморбидного течения язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии. Клин. мед. 2005; 4: 43—47.
15. Чернявская Г. М., Белобородова Э. И., Устюжанина Е. В. и др. Эрозивные поражения гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме. Клин. мед. 2007; 11: 23—26.
16. Белова Е. В. Роль системы «гормоны—циклазы» в патогенезе эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004; 5: 10—14.
17. Циммерман Я. С., Ведерников В. Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение. Клин. мед. 2001; 6: 30—36.
18. Laine L., Weinstein W. Subepithelial hemorrhages and erosions of human stomach. Dig. Dis. Sci. 1988; 33 (4): 490—505.
19. Полушкина Н. Д. Новый взгляд на роль кортизола в механизме язвообразования. В кн.: Новое в гастроэнтерологии. М.; 1996. 68—69.
20. Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Григорьев Е. П. и др. Эрозивные изменения гастродуоденальной слизистой оболочки — предязвенное состояние. Клин. мед. 1991; 11: 57—59.
21. Циммерман Я. С., Ведерников В. Е. Гастродуоденальные эрозии: этиология, патогенез, диагностика, клиника, классификация, лечение. Клин. мед. 1999; 3: 9—15.
22. Misiewicz J. J., Tytgat G. N. Y., Goodwin C. S. et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. In: 9-th Congress of Gastroenterology. Working party reports. Melbourne: Blackwell; 1990. 1—10.
23. Аруин Л. И. Новая классификация гастрита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 3: 82—85.
24. Malfertheiner P., Stancu A., Baczano K. et al. Wismut-salicylat — Behandlung bei Campylobacter pylori-associerter chronischer erosiver Gastritis. Dtsch. Med. Wschr. 1988; 113 (23): 923—929.
25. Cappel M. S., Green P. H. R., Mardoe Ch. Neoplasia in chronic erosive (varioliform) gastritis. Dig. Dis. Sci. 1988; 3 (8): 85—87.
26. Преображенский В. Н., Рычков В. В., Василенко В. В. Патогенетические факторы рецидивирующего течения у больных хроническими эрозиями желудка. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1995; 4 (Прил. 1): 194—195.
27. Преображенский В. Н., Москалев А. В., Борисов Б. П. и др. Возможности прогнозирования рецидивирующего течения хронических эрозий желудка. В кн.: Труды конференции гастроэнтерологов. Смоленск; М.; 1994. 312—316.
28. Маев И. В., Гаджиева М. Г., Овчинникова Н. И. Иммунные нарушения при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Клин. мед. 2004; 12: 4—9.
29. Водолагин В. Д. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: Руководство по гастроэнтерологии. М.; 1995; т. 1: 437—455.
30. Karttunen T. J., Niemala S. Lymphocytic gastritis and celiac disease. J. Clin. Pathol. 1990; 43: 436—437.
31. Konturek S. J., Brzozowski T., Drozdowicz D. et al. Role of leucotrienes in acute gastric lesion induced by ethanol, taurocholate, aspirin, platelet-activating factor (PAF) and stress in rats. Dig. Dis. Sci. 1988; 33 (7): 806—813.
32. Haot J., Wallez L., Jourtet-Mourin A. et al. La gastrite «a lymphocytes». Une nouvelle entite? Acta Endoscop. 1985; 1: 187—188.

33. **Haot J., Jouret-Mourin A., Willette M.** et al. Lymphocytic gastritis — prospective study of its relationship with varioliform gastritis. *Gut* 1988; 29: 1258—1264.
34. **Маев И. В., Гаджиева М. Г., Кучерявый Ю. А.** Современные представления об эрозивном и лимфоцитарном гастрите. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2005; 5: 4—8.
35. **Комптон К. К.** Гастрит: новое в патоморфологической классификации и диагностике. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999; 3: 24—30.
36. **Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А.** Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.; 1998.
37. **Ройтберг Г. Е., Полунина Т. Е.** Лекарственные поражения гастродуоденальной зоны. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 3: 9—15.
38. **Шептулин А. А.** Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка. *Клин. мед.* 1999; 2: 12—16.
39. **Циммерман Я. С., Циммерман И. Я.** Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. мед.* 2008; 2: 8—14.
40. **Каратеев А. Е., Муравьев Ю. В., Раденска-Лоповок С. Г., Насонова В. А.** Эффективность антихеликобактерной терапии при НПВП-индуцированных гастропатиях. *Клин. мед.* 2003; 8: 37—41.
41. **Железная Л. А.** Структура и функции гликопротеинов слизи. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999; 1: 30—37.
42. **Белова Е. В.** Эффективность применения сульпирида в лечении больных с эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 2007; 7: 70—73.
43. **Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Гаджиева М. Г.** Новые подходы к диагностике и лечению эрозий желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003; 1: 43—49.
44. **Циммерман Я. С.** Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь; 2000.
45. **Белова Е. В., Вахрушев Я. М.** Характеристика агрессивного факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. *Тер. арх.* 2002; 2: 17—20.
46. **Дроздова М. С., Федоров А. П., Головкин С. П.** Психовегетативные аспекты возникновения и течения эрозивно-язвенных заболеваний двенадцатиперстной кишки. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 89—90.
47. **Гриневич В. Б., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П.** О классификации эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 1996; 1: 75—77.
48. **Вахрушев Я. М., Белова Е. В., Ефремова Л. Н.** Опыт применения грандаксина в лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2004; 4: 21—24.
49. **Сапроненков П. М., Шулекин С. Н., Москалев А. В.** и др. Современные иммунологические аспекты течения хронических эрозий желудка. *Клин. мед.* 1998; 11: 39—41.
50. **Moonei C., Keenan J., Munster D.** Neutrophil activation by *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 32: 853—857.
51. **Будкова Е. А., Шафер Н. П., Кутенова Т. А.** Иммуноперекисные нарушения у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 5 (Прил. 5): 36—37.
52. **Кононов А. В.** Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999; 2: 15—22.
53. **Миллер Д. А., Чернин В. В., Ткачев В. А., Матяш Б. Л.** Состояние микроциркуляции у больных хроническим гастритом в зависимости от выраженности обострения и его морфологической формы. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 4: 14—17.
54. **Маев И. В., Козюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Гаджиева М. Г.** Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка. *Клин. мед.* 2003; 6: 37—42.
55. **Куликов А. Г., Максимов В. А., Зеленцов С. Н.** Изменения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2001; 2: 132—133.
56. **Охлобыстин А. В.** Диагностика и лечение синдрома Золлингера—Эллисона. *Рус. мед. журн.* 1998; 6 (7): 431—436.
57. **Сенько В. П., Полуэктов В. Л., Иванюк М. Н.** Эрозивно-геморрагический синдром в патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. Омск; 1984.
58. **Циммерман Я. С.** Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний (по материалам Маастрихтских консенсусов-1,3, 1996—2005). *Клин. мед.* 2007; 8: 9—14.
59. **Palmer E. D.** Gastritis: A reevaluation. *Medicine (Baltimore)* 1952; 33: 199—204.
60. **Чернин В. В.** Хронический гастрит. Тверь; 2006.
61. **Фишзон-Рысс Ю. И.** Гастриты. Л.; 1974.
62. **Маколкин В. И., Махов В. М.** Алкоголь и желудок. *Клин. мед.* 1997; 4: 14—18.
63. **Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П.** Хронический гастрит. Амстердам; 1993.
64. **Wolff G.** Does alcohol cause chronic gastritis? *Scand. J. Gastroenterol.* 1970; 5 (4): 289—291.
65. **Циммерман Я. С., Михалева Е. Н.** Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. *Клин. мед.* 2003; 1: 40—44.
66. **Маев И. В., Гаджиева М. Г.** Рациональность антихеликобактерной терапии в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Клин. мед.* 2005; 1: 46—49.
67. **Маев И. В., Нефедова Ю. В., Вьючнова Е. С., Нефедова Е. А.** Использование иммунокорректоров в лечении хронических эрозий желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999; 4: 33—38.
68. **Лапина Т. Л.** Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рус. мед. журн.* 2001; 13—14: 602—607.
69. **Циммерман Я. С., Циммерман И. Я.** Депрессивный синдром в гастроэнтерологии: диагностика и лечение. *Клин. мед.* 2007; 5: 15—23.
70. **Овсянников С. А.** Сульпирид — атипичный нейролептик широкого спектра действия. *Consilium Medicum* 2003; 5: 45—48.
71. **Сыропятов О. Г., Держинская Н. А., Астафуров Л. А.** Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии. *Нейронауки* 2005; 1: 12—16.
72. **Kasper S., Olie J. P.** A meta-analysis of randomized controlled trial of tianeptine versus SSPI in the short term treatment of depression. *Eur. Psychiatry* 2002; 17 (Suppl. 3): 293—340.
73. **Mann N. S.** Bile-induced acute erosive gastritis its prevention by antacid, cholestyramine and prostaglandin E₂. *Am. J. Dig. Dis.* 1976; 21 (2): 89—92.
74. **Domagk D., Avenhaus W., Ullerich H.** et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulceration associated with celiac disease of first presentation. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39: 529—533.

Поступила 03.03.10