

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Я. С. Циммерман

ГОУ ВПО Пермская медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера МЗ РФ

*Приведены систематизированные данные отечественных и зарубежных авторов и результаты собственных исследований по проблеме этиологии, патогенеза и лечения язвенной болезни (ЯБ), представлены обоснования оригинальных концепций автора о патогенезе ЯБ и взаимоотношении человека с инфекцией *Helicobacter pylori*. Проанализированы роль в патогенезе ЯБ нарушений в деятельности гастродуоденальной функциональной системы саморегуляции, а также психосоматических механизмов, значение иммунной недостаточности (иммунодефицита) и снижения антиоксидантной защиты. Обсуждаются обоснованность и результаты эрадикационной терапии ЯБ, направленной на уничтожение инфекции *Helicobacter pylori*, подчеркивается важность индивидуализированного подхода при выборе лечения ЯБ и ущербность единых для всех больных стандартов и схем лечения, направленных исключительно на местные факторы патогенеза ЯБ: ацидопептический и инфекцию *Helicobacter pylori*.*

Ключевые слова: язвенная болезнь, этиология, патогенез, лечение

ULCER DISEASE: CHALLENGING PROBLEMS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIFFERENTIAL TREATMENT

Ya.S. Tsimmerman

E.A. Vagner Perm State Medical Academy

*This review summarizes the data of Russian and foreign authors as well as the results of original studies on etiology, pathogenesis, and differential treatment of ulcer disease (UD). The author's original concepts of UD pathogenesis and relations between man and *Helicobacter pylori* are discussed. The pathogenetic role of disturbances in the system of gastroduodenal self-regulatory function and psychosomatic mechanisms as well as immune deficiency and impaired antioxidative protection is considered. Peculiarities and results of UD eradication therapy intended to eliminate *H. pylori* infection are described. The importance of the choice of the UD treatment strategy on an individual basis is emphasized as opposed to the use of universal standards and therapeutic modalities influencing only local pathogenic factors, such as acidopeptic ones and *H. pylori* infection.*

Key words: ulcer disease, etiology, pathogenesis, treatment

Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) заслуживает объективного и беспристрастного обсуждения с позиций доказательной медицины без оглядки на «модные» веяния.

Один из выдающихся клиницистов нашей страны М.П.Кончаловский еще в далеком 1922 г. высказал такое суждение по проблеме ЯБ: «Более глубокое изучение процесса показало, что язва не есть местная болезнь слизистой оболочки, а есть болезнь всего организма» и ввел во врачебный обиход термин «язвенная болезнь», получивший международное признание (*ulcus disease* английских авторов и *Ulkuskrankheit* — немецких) [1]. Такого же мнения придерживался и крупнейший отечественный клиницист и ученый В.Х.Василенко: «Язва является местным выражением каких-то общих нарушений» [2].

В последние 20—25 лет многие зарубежные, а вслед за ними и отечественные гастроэнтерологи утверждают, будто ЯБ — это местный инфекционный процесс, обусловленный контаминацией слизистой оболочки желудка и/или луковицы ДПК *Helicobacter pylori* (НР) — спиралевидной бактерией, «открытой» в 1983 г. австралийскими учеными В. Marshall и J. Warren [3]. Так, один из наиболее ортодоксальных сторонников подобных взглядов D. Graham утверждает: «Язва должна рассматриваться как местное проявление бактериальной инфекции» [цит. по 4].

Большинство ученых, изучающих ЯБ, согласны с тем, что одним из непереносимых условий возникновения язвенного дефекта в СОЖ или луковице ДПК является присутствие в желудке соляной (хлористоводородной) кислоты. Еще в 1910 г. австрийский хирург К. Schwartz сформулировал постулат: «Нет кислоты — нет язвы» [5]. С ним был солидарен и В.Х.Василенко: «Старое положение "Нет язвы без кислоты" остается в силе» [2].

В течение всей истории изучения ЯБ, начиная с основополагающих работ Ж. Крювелье (J. Cruveilhier; 1829—1835), в основу консервативных и хирургических методов лечения ЯБ ставились цель максимального подавления секреции хлористоводородной кислоты в желудке с помощью как фармакопрепаратов (антациды, холинолитики, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы «протонной помпы» и др.), так и хирургических вмешательств (субтотальная резекция желудка, различные виды ваготомий). Эта задача сохраняет свое значение и до настоящего времени.

Вместе с тем сторонники инфекционного происхождения ЯБ считают основным принципом ее лечения уничтожение (эрадикацию) НР-инфекции. Уже упоминавшийся американский гастроэнтеролог D. Graham решил противопоставить постулату «Нет кислоты — нет язвы» другой постулат: «Нет НР — нет язвы» [6]. Это положение, однако, уже вскоре было поколеблено, так как все чаще стали появляться сообщения о возможности развития ЯБ без участия НР — о так называемой НР-негативной ЯБ. Сна-

чала утверждали, что НР-негативные формы ЯБ встречаются в 8% случаев [7, 8], затем — в 12% [9] и 20% [10]. В США НР-негативные формы ЯБ выявлены в 30–52%, в Австралии — в 45% [цит. по 4, с. 106]. В России ЯБ, независимая от НР-инфекции, обнаружена у 20–30% больных ЯБ ДПК и у 40–50% — ЯБ желудка [11], а в Москве — у 38 и у 56% соответственно [12].

В связи с изложенными фактами безапелляционный постулат «Нет НР — нет язвы» был признан ошибочным, — его пришлось заменить на другой: «Нет НР — нет НР-ассоциированной ЯБ» [13], признающий существование НР-независимых форм ЯБ, которые не нуждаются в эрадикации НР [14].

Всестороннее изучение НР-инфекции на протяжении последних 25–30 лет позволило установить ряд бесспорных фактов. Попробуем по возможности кратко их изложить.

- НР — это неинвазивные микроорганизмы, жизнедеятельность которых ограничена желудочным компартментом. НР колонизируют слой надэпителиальной слизи, наружную поверхность эпителиоцитов СОЖ (между ворсинками) и способны проникать в межклеточное пространство, разрушая межклеточные контакты. В подэпителиальное пространство, в том числе в париетальные клетки желудочных желез, НР, как правило, не проникают. НР не способны также колонизировать слизистые оболочки соседних органов: многослойный плоский эпителий пищевода и цилиндрический эпителий кишечника.

- На одном конце НР располагается 4–5 жгутиков, с помощью которых они имеют возможность быстро перемещаться в надэпителиальной слизи в поисках оптимальных условий для их существования в желудке (уровень pH, осмолярность и др.). Чаще всего НР колонизируют СОЖ антрального отдела, но в определенных условиях способны распространяться в антрокардиальном направлении, заселяя и СОЖ фундального отдела.

- НР вырабатывают фермент уреазу, разрушающий мочевины, входящую в состав пищевых веществ, с образованием аммиака, который окружает НР наподобие облака, защищая их от «агрессии» кислого желудочного сока. А фермент протеаза (муциназа), который также образуют НР, способен разрушать гликопротеины желудочной слизи, обеспечивая тем самым доступ бактерий к эпителиоцитам СОЖ.

- Главным резервуаром НР-инфекции является сам человек, а основным путем инфицирования — фекально-оральный; орально-оральный путь распространения НР следует признать вспомогательным. Важное значение имеет внутрисемейное распространение НР-инфекции.

- Эпидемиологическими исследованиями установлено, что НР-инфекция широко распространена в мире: до 60% популяции всех континентов планеты во всех этнических группах населения инфицировано НР, начиная с детского возраста. Примерно 70% из них, однако, являются здоровыми (бессимптомными) бактерионосителями, часто на протяжении всей жизни. В то же время ЯБ желудка и ДПК страдают только 12–15% из числа инфицированных НР.

- В неблагоприятных условиях для существования НР в СОЖ (прежде всего при приеме антибактериальных средств широкого спектра действия) происходит трансформация спиралевидных (вегетативных) форм НР (helical-like) в кокковидные (coccoid-like), в которых резко снижен обмен веществ и угнетена репродуктивная способность (кокковидные формы не могут культивироваться), но сохранена потенциальная возможность к реверсии (обратному превращению в спиралевидную форму) при благоприятных сдвигах в среде их обитания.

- Сторонники инфекционной теории происхождения ЯБ считают, что только НР сумели приспособиться к су-

ществованию в резко кислой среде желудка, а в случае обнаружения в СОЖ другой микрофлоры они объявляют ее транзитной. Эта точка зрения, однако, была опровергнута доказательными исследованиями микробиологов и клиницистов [15–17]. Выяснилось, что у здоровых людей и у больных ЯБ, помимо НР, СОЖ колонизирует и другая мукозная микрофлора (М-микрофлора), обладающая адгезивными свойствами, инвазивностью (в отличие от НР) и высокой вирулентностью, включая различные виды стрептококка (гемолитический, зеленящий), стафилококки, микрококки, энтеробактерии, грибы рода *Candida* и др. [15, 16].

У большинства здоровых людей установлено присутствие в СОЖ 10–12 видов микроорганизмов в количестве 10^3 – 10^4 lg КОЕ/г, включая НР. Только у 10% из них среда в желудке оказалась стерильной [17]. У больных ЯБ количество микробиоты и разнообразие ее видов возрастает до 15–16, особенно в периульцерозной зоне и в антруме желудка, откуда были выделены стрептококки (гемолитический — у $64,7 \pm 11,5\%$, зеленящий — у $17,7 \pm 9,2\%$), НР ($75,7 \pm 7,7\%$), кишечная палочка ($5,8 \pm 5,6\%$), грибы рода *Candida* ($11,8 \pm 7,8\%$) и др. [15]. При изучении эффективности эрадикации выделенных из периульцерозной зоны бактерий мы установили высокую чувствительность гемолитического стрептококка к оксациллину и гентамицину, зеленящего стрептококка к цефалотину и линкомицину, а кишечной палочки — к канамицину и гентамицину. Важно подчеркнуть, что эффект дифференцированной монотерапии ЯБ, направленной против выделенной патогенной М-микрофлоры, не уступал эффекту «тройной» схемы эрадикации, рекомендованной для эрадикации НР, что доказывает ее участие в патогенезе рецидива ЯБ [15]. Аналогичные результаты получены и другими авторами [18]. Следует отметить, что некоторые представители М-микрофлоры, колонизирующей СОЖ, как и НР, обладают уреазной активностью, что ставит под сомнение достоверность тестов определения НР, основанных на их уреазной активности.

Почему-то никто не обсуждает и не учитывает значения М-микрофлоры, выделенной из СОЖ, в патогенезе ЯБ и ее рецидивов, а сосредотачивают свое внимание избирательно только на роли НР в этом процессе — ведь очевидно, что используемые для эрадикации НР у больных ЯБ трехкомпонентные схемы и квадротерапия воздействуют не только на НР, но и на всю М-микрофлору, колонизирующую СОЖ и ДПК. В связи с этим ее эффективность не может служить доказательством исключительной роли НР в патогенезе ЯБ и ее рецидивов. В этой связи можно отметить, что Е.И.Ткаченко считает НР низковирулентными бактериями и относит их к «терапевтической инфекции», отличая их от высоковирулентной «хирургической инфекции» [19].

- Согласно нашей концепции взаимоотношений НР с организмом человека [20, 21], изначально НР были комменсалами (commensal — «сотрапезник») и на протяжении нескольких тысячелетий комфортно существовали в своей «экологической нише» (желудок), не причиняя человеку никакого вреда. Аналогичного мнения придерживается и М. Blaser [22, 23], по мнению которого НР являются составной частью микробиоценоза желудка человека. В зависимости от конкретных обстоятельств НР могут вести себя как комменсалы, но в определенных условиях начинают выступать в качестве патогенов. С началом «эры антибиотиков» и (особенно) после «открытия» НР и провозглашения стратегии на их тотальное уничтожение (test and treat — «выявлять и уничтожать») под влиянием активной антибактериальной терапии, назначаемой в соответствии с угрожающим лозунгом, провозглашенным D. Graham: «Хороший НР — только мертвый НР», возникли многочисленные мутации [20, 21], обусловившие селекцию штаммов НР, резистентных к применяемым

антибиотикам, а также трансформацию НР-комменсалов в НР-патогены с цитотоксическими свойствами, угрожающие здоровью человека. М. Blaser [24, 25] полагает, что существует своеобразный гомеостаз между НР и человеческим организмом: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему «хозяину».

• У части бактерий НР в процессе эволюции под воздействием антибактериальной терапии появились «островки патогенности» (pathogenicity-associated island-PAI), в которых сосредоточены гены цитотоксичности: CagA (cytotoxin-associated gene A); VacA (vacuolating-associated cytotoxin A), имеющий аллели s1 и s2, m1 и m2; IceA (induced by condensing adherin) и BabA (blood group antigen — binding adherin), способные вызывать патологические изменения в СОЖ [26–28]. Установлено, что цитотоксический ген CagA встречается у больных ЯБ в 59,4–91% случаев и служит маркером вирулентности НР, но почти с той же частотой он выявлен у больных раком желудка (74,1%), при синдроме функциональной (гастроудуоденальной) диспепсии (66%), которая, как известно, не связана с НР-инфекцией [26], при хроническом гастрите (48%), а также у здоровых бактерионосителей (27%), не вызывая у них каких-либо повреждений СОЖ [27, 28]. Ген VacA обнаружен почти у всех штаммов НР, но только в 50% из них он обладает цитотоксическими свойствами. По нашему мнению, патогенные штаммы НР (CagA- и VacA-положительные) только тогда способны проявить свой потенциальный цитотоксический эффект, когда снижен иммунитет организма [29]. Вместе с тем все попытки доказать связь определенных вирулентных штаммов НР и их сочетаний с ЯБ и другими НР-ассоциированными заболеваниями не увенчались успехом: ульцерогенных, канцерогенных и других подобных штаммов НР в природе не существует [28].

• Многочисленные попытки доказать этиологическую роль НР-инфекции при ЯБ не увенчались успехом. Для того чтобы признать НР причиной ЯБ, они должны отвечать всем требованиям «триады Коха», но НР не соответствуют двум из них: во-первых, многочисленным волонтерам не удалось воспроизвести ЯБ путем введения в желудок концентрированной суспензии чистой культуры НР (10^9 микробных тел): у них развивался переходящий острый гастрит, а не ЯБ; во-вторых, как мы уже указывали, ЯБ нередко развивается без всякого участия НР (НР-негативные формы ЯБ) [4, 7–10, 63].

• Как представляют себе сторонники инфекционной природы ЯБ участие НР в патогенезе заболевания? В основу своих воззрений ими положена гастритическая (воспалительная) теория, впервые разработанная J. Konjetzny еще в 1923 г., а затем на долгие годы и десятилетия преданная забвению.

НР-инфекция, как известно, признана наиболее частой причиной развития хронического гастрита (ХГ): в 65–80% случаев его именуют «НР-ассоциированный ХГ». Он представляет собой активный неатрофический антральный ХГ, протекающий с гиперплазией G-клеток, гипергастринемией и избыточным образованием кислого желудочного секрета. Некоторые авторы предлагают называть его «ХГ язвенного типа» [30, 31]. Мы, однако, считаем, что этот термин неприемлем, причем не только из деонтологических соображений, но и по существу — в связи с недоказанностью его значения в развитии ЯБ [32]. Одновременно в СОЖ уменьшается количество гормональных D-клеток, продуцирующих соматостатин, ингибирующий кислотообразование в желудке. Эти структурно-функциональные изменения способствуют повышению «агрессивных» свойств желудочного сока и снижению защитных потенциалов СОЖ: ослаблению слизисто-бикарбонатного барьера желудка, повреждению эпителиального покрова; нарушению микроцирку-

ляции в СОЖ с образованием пристеночных тромбов в ее микрососудах, развитием ишемии, микроинфарктов, повышенной ретроdiffузии ионов H^+ и т. п. Отмечено также уменьшение количества клеток, экспрессирующих интерлейкин (ИЛ) 4, который действует как противовоспалительный цитокин (цитокины — это гормоны белковой природы, приоритетно регулирующие процессы воспаления и иммуногенеза) [33]. Кроме того, НР активируют макрофаги собственной пластинки СОЖ, которые в свою очередь стимулируют образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8 и др.), а также ИЛ-12, способствующего высвобождению фактора некроза опухолей α и интерферона γ натуральными киллерами, которые ответственны за местную иммунную реакцию.

Таким образом, местный иммунный ответ на внедрение НР приобретает провоспалительный характер. Из двух классов Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4^+$) при ЯБ чаще (в 82%) определяется Th1-фенотип (профиль), для которого характерна секреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, фактор некроза опухолей α). Одновременно происходит экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров ($CD8^+$) с развитием в СОЖ иммунного воспаления. В конечном счете образуется язвенный дефект в результате повышения «агрессивности» желудочного сока и ослабления факторов защиты СОЖ [33, 34].

В то же время «гастритическая» концепция развития ЯБ желудка не подтверждается доказательными исследованиями. Так, группа финских авторов систематически наблюдала в течение 10 лет за 39 больными с НР-ассоциированным ХГ. Периодически у них проводили гастроскопию с прицельной биопсией в СОЖ антрального и фундального отделов. Важно отметить, что все это время они не получали никакого лечения. Через 10 лет контаминация СОЖ НР была подтверждена у 97% больных, причем за время наблюдения плотность контаминации СОЖ НР существенно не изменилась. При оценке динамики морфологических изменений в разных отделах СОЖ в части случаев они прогрессировали, в другой части — регрессировали, а у 13% пациентов отмечено спонтанное излечение ХГ, несмотря на продолжающуюся колонизацию СОЖ НР. Ни одного случая перехода НР-ассоциированного ХГ в ЯБ за 10 лет не наблюдалось [32]. Таким образом, вопрос о роли ХГ, ассоциированного с НР, в развитии ЯБ желудка остается открытым.

Для объяснения происхождения ЯБ ДПК была предложена теория «каскада», или «протекающей крыши» (Leaking roof) [35]. Согласно этой концепции, в патогенезе ЯБ ДПК наблюдается ряд этапов. Сначала за счет избыточной кислой секреции в желудке происходит длительная «ацидофикация» луковицы ДПК, которая со временем приводит к появлению в ней очагов желудочной метаплазии и их колонизации НР, мигрирующих из антрального отдела желудка, после чего образуется язва. Специально проведенными исследованиями эта концепция, однако, была дезавуирована: оказалось, что антральный отдел СОЖ и очаги желудочной метаплазии в луковице ДПК колонизируют различные штаммы НР, имеющих как генотипические, так и фенотипические особенности [36]. Объяснить развитие постбульбарной ЯБ ДПК эта концепция тоже не в состоянии.

Объективный анализ приведенных фактов свидетельствует о том, что инфекционная (НР) концепция развития ЯБ не может объяснить ни одной из характерных особенностей этого во многом загадочного заболевания. В связи с этим возникают вопросы:

• Почему при ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией, образуется, как правило, единичный язвенный дефект, а не развиваются множественные эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной зоны?

• Почему образовавшаяся язва самопроизвольно рубцуются через 3—5 нед без какого-либо лечения, несмотря на сохраняющуюся колонизацию СОЖ и ДПК НР и высокую кислотно-пептическую активность желудочного сока?

• Как с позиции инфекционной теории развития ЯБ можно объяснить циклическое течение ЯБ со спонтанной сменой рецидивов и ремиссий?

• Поскольку НР-ассоциированная ЯБ развивается только у 12—15% инфицированных, какие факторы со стороны «хозяина» способствуют возникновению ЯБ?

• Каким образом одни и те же микроорганизмы (НР) могут обусловить развитие столь различных (взаимоисключающих) заболеваний, как ЯБ ДПК и рак желудка?

Выдающийся ученый и клиницист В. Х. Василенко [37] утверждал: «Суждение о происхождении заболевания требует не только знания главного причинного фактора, но и многих условий жизни, кроме того, еще учета наследственности». И далее: «Говоря о причине болезни, нельзя понимать это слишком упрощенно, поскольку внешний агент (этиологический фактор) действует через систему сопутствующих обстоятельств и внутренних условий, и только тогда возникает и развивается патологический процесс». Изучая взаимоотношения между НР и ЯБ, такой вдумчивый гастроэнтеролог, как М. Blaser, пришел к заключению, что развитие ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией, это не естественный исход взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом, а случайный результат дисбаланса между НР и его «хозяином», имеющим определенные, только ему присущие признаки (наследственную предрасположенность к ЯБ, особую структуру и реактивность иммунной системы и др. — Я.Ц.). Только при случайном совпадении конкретных признаков макроорганизма и микроорганизмов (НР) могут возникнуть условия для развития ЯБ; в остальных случаях человек остается здоровым бактерионосителем или у него развивается ХГ [23, 24]. Не случайно в последнее время даже такой непреклонный сторонник инфекционной концепции происхождения ЯБ, как Л. И. Аруин [38], вынужден был признать: «ЯБ — это не "классическая" инфекция: одного инфицирования СОЖ НР недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-либо один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу».

Мы рассматриваем ЯБ как системное гастроэнтерологическое (а не инфекционное) заболевание с неизвестной (пока) этиологией и сложным патогенезом, в котором участвуют различные экзо- и эндогенные факторы. Что касается НР, то они, по нашему мнению, являются лишь одним из местных факторов патогенеза НР-ассоциированной ЯБ, причем (в отличие от хлористоводородной кислоты) не облигатным, а факультативным, о чем свидетельствует возможность развития ЯБ без участия НР [29, 39].

В 1994 г. мы выдвинули и обосновали оригинальную концепцию патогенеза ЯБ, которая базируется на последних достижениях физиологии, патофизиологии и собственных клинических исследованиях [40]. За прошедшие годы она подверглась лишь незначительной коррекции на основании новейших данных.

Основой нашей концепции патогенеза ЯБ является теория функциональных систем. Согласно определению К. В. Судакова [41], «функциональная система — это динамическая центральная-периферическая саморегулирующаяся организация, объединенная нервными и гуморальными регуляторными механизмами, все компоненты которой взаимодействуют с целью обеспечения полезного для организма адаптивного результата».

Еще И. П. Павлов [42] утверждал: «Живой организм — это система в высочайшей степени саморегулирующаяся, сама себя поддерживающая».

Одной из таких функциональных систем организма является гастродуоденальная, а точнее, гастродуоденохолангиопанкреатическая система саморегуляции. Важно подчеркнуть, что все функциональные системы организма работают по механизму саморегуляции и на основе принципа иерархии, последовательного взаимодействия [41]. Функциональные системы могут иметь наследственно детерминированное происхождение или образуются в процессе жизнедеятельности человека, а нарушения их деятельности возникают в результате различных внешних «возмущающих» воздействий: психоэмоционального стресса, инфекции, травмы и т. п. При этом могут сформироваться патологические системы, деятельность которых сопровождается установлением нового, компенсаторного уровня меж- и внутрисистемных взаимодействий [41].

Развивая учение о функциональных системах организма, Г. Н. Крыжановский [43] отметил их важную особенность: на каждом уровне структурно-функциональной организации, построенной по иерархическому принципу, действуют свои регуляторные механизмы, которые обеспечивают «меру реакции» и способны отличать физиологическую реакцию от патологической.

Патологические реакции могут играть ведущую патогенетическую роль в развитии болезни, — это так называемая дизрегуляторная патология, которая в ряде случаев может приобретать нозологическую характеристику («болезнь регуляции»). При этом патологические нарушения нерыгуморальной регуляции различных органов и систем могут быть обусловлены не только центральными, но и периферическими (внутриорганными) механизмами [43, 44], что мы считаем чрезвычайно важным. Аналогичных взглядов придерживался и один из крупнейших патофизиологов нашей страны В. В. Серов [45]: «В учении о патогенезе необходимо выделять важную закономерность: принцип саморазвития и саморегуляции».

Один из выдающихся отечественных патофизиологов А. М. Чернух [46] утверждал: «Влияние повреждающих факторов внешней среды на организм человека следует рассматривать, как приспособительное взаимодействие. При оптимальных (для данного организма) воздействиях факторов внешней среды отклонения функции органа или системы органов полностью компенсируются механизмами местной саморегуляции; при сверхоптимальных воздействиях включаются более высокие нейрогуморальные уровни адаптивной саморегуляции, а при чрезвычайных воздействиях, в экстремальных условиях, мобилизуются механизмы, характеризующие стресс-реакцию».

Помимо знания патогенеза ЯБ, В. Х. Василенко [2] настоятельно рекомендовал изучать механизмы саногенеза, т. е. «не только знать, почему и как развивается заболевание, но и почему и как больной выздоравливает». А. М. Чернух [46] указывал, что «механизмы заболевания и выздоровления (восстановления, компенсации нарушенных функций) «запускаются» патогенным фактором одновременно». Иначе говоря, с началом развития патологического процесса тут же включаются и факторы саногенеза, мобилизующие механизмы, противостоящие болезни.

При ЯБ на каждом уровне структурно-функциональной организации действует система адаптивной саморегуляции. На местном уровне она представлена интрамуральной и пептидергической нервной системой, гастроинтестинальными регуляторными пептидами гормональной природы (гастрин, соматостатин, секретин, мотилин и др.), опиоидными пептидами (эндорфины, энкефалины), биогенными аминами (гистамин, серотонин), калликреин-кининовой системы, факторами местной иммунной системы и др. В физиологических

условиях они обеспечивают синхронность, последовательность, гармоничное взаимодействие, интеграцию и самоконтроль деятельности входящих в ее состав органов (желудок, ДПК, внепеченочные желчные пути и сфинктеры, поджелудочная железа). Используя свойства самоуправляемой системы, они определяют «меру реакции» на различные внешние «возмущающие» воздействия, которая имеет адаптивное значение.

При сочетанном воздействии на организм человека комплекса неблагоприятных внешнесредовых факторов (психоэмоциональный стресс, НР-инфекция, резкие колебания метеоусловий, характерные для осени и весны, и др.), в первую очередь у людей с наследственной отягощенностью по ЯБ, происходит «срыв» прежде надежно функционировавших механизмов местной (гастроудоденальной) системы саморегуляции. При этом нарушаются их секреторная и моторная деятельность, ухудшаются регионарное кровоснабжение и трофика тканей, что создает условия для ацидопептической «агрессии» на ограниченном участке СОЖ и/или ДПК с пониженной резистентностью, обусловленной местными причинами (нарушение микроциркуляции, микротромбоз, ишемия с образованием микроинфарктов; повышенная ретродиффузия ионов H^+ и др.).

Важнейшим элементом предложенной концепции патогенеза ЯБ является положение о том, что образовавшаяся язва становится источником перманентной (непрерывной) сигнализации (импульсации) в вышележащие уровни адаптивной саморегуляции, построенной на иерархическом принципе. Получая непрерывные сигналы SOS из гастроудоденального комплекса, где образовался язвенный дефект, они мобилизуют механизмы саногенеза и (при обратимости возникших повреждений) обеспечивают сначала самоограничение язвенного процесса, приостанавливая его прогрессирование, а затем — эпителизацию и рубцевание язвы и восстановление нарушенных функций. Включение механизмов саногенеза препятствует также образованию новых язв, — именно в этом причина одиночности язвы при ЯБ.

Необходимо подчеркнуть, что иерархически построенная система саморегуляции начинается с гастроудоденального комплекса и заканчивается на уровне корково-подкорковых образований головного мозга.

При хроническом течении ЯБ с многократными рецидивами происходит постепенная деградация системы адаптивной саморегуляции с вовлечением в патологический процесс клеточных и субклеточных структур и возникновением новых, патологических способов регулирования, отличающихся меньшей надежностью. Поэтому после рубцевания язвы и достижения клинической ремиссии очередное воздействие комплекса экзогенных патогенетических факторов (психоэмоциональный стресс, реинфекция НР, резкое колебание метеоусловий и т. п.) вызывает очередной рецидив ЯБ, а включение более высоких уровней адаптивной саморегуляции и контроля мобилизует механизмы саногенеза, обуславливая приостановку дальнейшего прогрессирования язвенного процесса, эпителизацию и рубцевание язвы и достижение клинико-морфологической ремиссии.

В начальной стадии рецидива ЯБ доминируют механизмы патогенеза, обуславливающие образование язвенного дефекта; затем они уравниваются механизмами саногенеза, в связи с чем дальнейшее углубление язвы приостанавливается (процесс самоограничения) и, наконец, начинаются процессы репарации.

Действительно, процесс формирования язвенного дефекта и его распространения в глубину и ширину происходит путем преодоления двух защитных эшелон: слизисто-бикарбонатного барьера желудка и слоя поверхностного эпителия с проникновением в мышечный слой. Когда оба защитных барьера преодолены, казалось

бы, перфорация стенки желудка (или ДПК) становится неизбежной, но этого чаще всего не происходит, поскольку начинают превалировать механизмы саногенеза, приостанавливающие дальнейшую деструкцию стенки желудка или ДПК и, в конечном счете, обуславливающие рубцевание язвы [29, 39, 40, 57].

Предложенная нами концепция патогенеза и саногенеза ЯБ позволяет, по нашему мнению, ответить на все «вечные» вопросы проблемы ЯБ — своеобразного заболевания (*morbus sui generis*), которое в разное время именовали то таинственной незнакомкой [47], то вещью в себе [37]: одиночность язвы; самопроизвольная смена рецидивов и ремиссий; цикличность течения, не зависящая от присутствия НР и уровня кислотности желудочного сока; «спонтанное» рубцевание язвы без какого-либо лечения, несмотря на продолжающуюся контаминацию СОЖ и ДПК НР, и др.

Необходимо подробнее остановиться на внешнесредовых и эндогенных факторах, участвующих в патогенезе ЯБ.

Наследственная предрасположенность к ЯБ передается аутосомно-рецессивным путем. Описаны случаи «семейного язвенного синдрома», когда ЯБ страдали 5 поколений одной семьи или болели одновременно мать и четверо ее сыновей, рожденных в двух браках [48], а также оба однояйцевых (монозиготных) близнеца. Среди маркеров наследственной предрасположенности к ЯБ можно назвать гиперпепсиногемию-1 (риск развития ЯБ повышается в 5—8 раз), дефицит α_1 -антитрипсина (снижение уровня в 1,4—3 раза), увеличение массы обкладочных клеток (на 10—15% и до 40%), особый фенотип группы крови (по Lewis), «несекреторный статус» (неспособность выделять со слюной агглютиногены крови системы АВН), особенности дерматоглифики; определенные антигены гистосовместимости системы HLA (B5, A10, B35) и др. [49—51].

Генетическая детерминированность ЯБ возникает только после достижения «критического числа», или «порогового накопления», сочетанных наследственных признаков. Вместе с тем наличие генетической отягощенности по ЯБ указывает лишь на повышенный риск ее развития, но не на фатальную неизбежность заболевания. Реализация наследственной предрасположенности к ЯБ возможна только во взаимодействии с комплексом внешнесредовых патогенетических факторов (психоэмоциональный стресс, НР-инфекция и др.) [49—51]. По данным модельного анализа, в развитии ЯБ 39% случаев (32—47%) связано с генетическими факторами, а 61% (53—68%) — с внешнесредовыми [52].

Ряд исследователей отметили роль вторичного иммунодефицита в патогенезе ЯБ. Мы установили у больных ЯБ (при сопоставлении со здоровыми людьми) наличие комбинированной формы вторичного иммунодефицита с преимущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета, а также неэффективность процессов дезинтеграции микробного антигена в фагоцитирующих клетках [34]. Это позволило нам предположить, что на ранее поставленный вопрос: «Какие факторы со стороны макроорганизма способствуют развитию НР-ассоциированной ЯБ?» следует ответить: состояние вторичного иммунодефицита [69].

Важную роль в патогенезе ЯБ отводят психоэмоциональному фактору (стресс, тревога, психическая дезадаптация и т. п.). Как известно, ЯБ страдает только человек, а количество больных ЯБ и ее грозных осложнений многократно возрастает во время военных конфликтов, экономической депрессии и т. п. [2]. Психоэмоциональный, психосоциальный стресс является одним из важных «возмущающих» факторов, нарушающих деятельность функциональных систем организма [41]. Стресс формируется в условиях непрерывных конф-

ликтных ситуаций и в части случаев приводит к развитию психосоматических заболеваний, к которым с определенным основанием может быть отнесена и ЯБ. При этом повышается активность эмоциогенных зон лимбико-ретикулярного комплекса, именуемого висцеральным мозгом, с распространением возбуждения на периферические органы, включая желудок и ДПК [41]. Мы установили, что у больных ЯБ уже в детском возрасте возникают нарушения межличностных связей, отмечается эмоциональная депривация, что проявляется в зрелые годы негибкостью реагирования на предъявляемые к ним требования, отсутствием навыков конкурентной борьбы. При специальном обследовании у больных ЯБ определяются различные психопатологические нарушения, включая психовегетативный синдром, а превалирует астенодепрессивная симптоматика. Психогенные факторы (семейные и трудовые конфликты, внезапно возникшие материальные проблемы и др.) выполняют роль «запускающего» механизма психосоматического заболевания, а выбор органа-мишени (желудок, ДПК) объясняется наличием наследственной отягощенности по ЯБ и готовых биологических детерминант. В реализации психосоматического заболевания необходимо участие личностного фактора. В структуре личности больного ЯБ мы отметили преобладание циклоидных и epileptoидных черт; реже встречались эмотивный и демонстративный (эмоционально неуравновешенный) типы. Психосоматическое заболевание обычно развивается в том органе или в той системе органов, которые в представлении пациента являются наиболее важными в жизнедеятельности организма [53, 54]. В. Х. Василенко [2] утверждал: «Одни люди «живут сердцем» и страдают стенокардией и инфарктом миокарда, другие «живут желудком» и являются кандидатами на язвенную болезнь».

Определенное значение в патогенезе ЯБ принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ). Установлено, что полиморфно-клеточные лейкоциты генерируют активные формы кислорода, гидролитические ферменты и бактерицидные белки. Повреждающее действие продуктов СРОЛ на клеточные мембраны проявляется в инактивации сульфгидрильных (SH) групп ферментов, гормонов и рецепторов, в высвобождении гистамина тучными клетками и индукции различных клеточных мутаций (гено- и цитотоксическое действие). Избыточное образование продуктов СРОЛ (дienesовых коньюгатов, малонового диальдегида, гидроперекисей и др.) отмечено при воспалении, иммунодефицитных состояниях, ишемии (гипоксии) и ряде других патологических процессов, в том числе при ЯБ. Активность процессов СРОЛ контролируется факторами антиоксидантной защиты, которые обладают цитопротекторными свойствами, однако при их функциональной недостаточности (депрессии) развивается оксидативный стресс, при котором продукты СРОЛ «атакуют» клеточные структуры с повреждением липидов, входящих в состав клеточных мембран, с повышением их проницаемости и деструкцией клеток, что способствует образованию язвенного дефекта [55, 56].

Лечение язвенной болезни. Последние 15 лет доминирует терапевтическая концепция, согласно которой в лечении ЯБ можно ограничиться воздействием на местные механизмы патогенеза: ацидопептический и инфекционный (НР), полностью игнорируя системный характер заболевания. В основу лечения ЯБ положены рекомендации группы гастроэнтерологов во главе с Р. Malferteiner [58], известные как «Маастрихтский консенсус» (МК). Для эрадикации НР предлагают использовать «тройные» схемы лечения, включающие один антисекреторный препарат (ингибитор протонной помпы — омепразол в дозе 20 мг или его аналоги: лансопразол, рабепразол и др.) и два антибактериальных препарата (кларитромицин — по

500 мг и амоксициллин — по 1000 мг, который может быть заменен на метронидазол (по 500 мг) 2 раза в сутки в течение 7 дней. В тех случаях, когда эффект эрадикации НР менее 80%, лечение считается неэффективным и переходят на квадротерапию, в которой число антибактериальных препаратов увеличено с двух до трех (де-нол — по 120 мг 4 раза в сутки + тетрациклин — по 750 мг 2 раза в сутки + фуразолидон — по 200 мг 4 раза в сутки); эти препараты сочетают с омепразолом. Курс лечения 10—14 дней [58—60].

Уже вскоре после начала использования эрадикационной терапии, согласно рекомендациям МК, ее результаты стали стремительно ухудшаться в связи с развитием у НР вторичной резистентности к применяемым антибактериальным препаратам. Так, резистентность НР к кларитромицину уже достигла 43,8%, к метронидазолу — 77%, к амоксициллину — 26%. При наличии резистентности к метронидазолу эффект эрадикации НР снижается на 37,7%, к кларитромицину — на 55,1% [61]. В целом за последние годы эффект «тройных» схем эрадикации НР снизился до 43—50%, а квадротерапии — до 68—69% [62], что существенно ниже «официальной» нижней границы эффективной эрадикации (80%) [59, 63]. Ни одна из предложенных схем эрадикации не обеспечивает 100% уничтожения НР.

В связи со столь неутешительными результатами эрадикационной терапии, рекомендованной МК, во всем мире начался поиск «резервных» антибактериальных препаратов для преодоления возникшей вторичной резистентности НР к лечению. Так, испытывалась эффективность азитромицина и рокситромицина (из группы макролидов), левофлоксацина и спарфлоксацина (из группы фторхинолонов) и многих других. Особенно высоко оценивали эффект рифабутина (по 150 мг 2 раза в сутки в течение 7—10 дней), назвав такое лечение терапией спасения (rescue therapy) [64], но и к нему уже развивалась резистентность, в связи с чем эффект эрадикации НР снизился до 26—66% [64, 73].

Основные недостатки лечения ЯБ, рекомендованного МК:

- лечение направлено только на местные факторы патогенеза ЯБ и игнорирует системный характер заболевания;

- установлен «заниженный» рубеж эффективной эрадикации НР (80%), допускающий «выживание» до 20% бактерий, но именно из них «рекрутируются» резистентные к лечению и цитотоксические штаммы НР, продолжающие персистировать в макроорганизме [63];

- увеличение числа антибактериальных препаратов (с двух до трех) и длительности курса эрадикационной терапии (с 7 до 10—14 дней) обуславливает нарастание количества побочных эффектов (с 20 до 38%) и их выраженности (толстокишечный дисбиоз высокой степени, гемолитическая анемия, гепато- и миелотоксичность, аллергические реакции и др.) [65];

- эрадикация НР рекомендуется всем без исключения больным ЯБ, хотя ее НР-негативные формы в ней не нуждаются;

- рекомендации МК противоречат основным принципам доказательной медицины, так как они не предусматривают необходимости клинического мышления, анализа и синтеза научно-клинических данных: врач становится простым техническим исполнителем рекомендованных стандартных схем лечения [74].

Единственный доказанный эффект эрадикации НР — уменьшение количества рецидивов ЯБ (с 50—80 до 10—20% в год), но количество рецидивов уменьшается и при других видах консервативного лечения и после органосохраняющих операций по поводу ЯБ (различные виды ваготомии — до 10%), несмотря на продолжающуюся контаминацию СОЖ и ДПК НР [66].

Мы считаем, что лечение ЯБ должно быть комплексным и индивидуализированным, а не ограничиваться эрадикацией НР.

Для нормализации при ЯБ деятельности гастродуоденальной функциональной системы саморегуляции на различных уровнях мы использовали ноотропил (пирацетам), обладающий совокупностью психо-, нейро- и соматотропных эффектов (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед). При назначении ноотропила в комплексе с «тройной» схемой эрадикации НР через 3 нед рубцевание язвы отмечено у 93,5% больных (в контроле 75,5%; $p < 0,05$), а количество рецидивов ЯБ в течение первого года уменьшилось до 5% (в контроле 18,9%; $p < 0,05$) [67, 68].

При обнаружении у больных ЯБ признаков вторичного иммунодефицита мы включали в лечебный комплекс иммуномодуляторы: имунофан (1 мл 0,005% раствора внутримышечно, 10 инъекций) в чередовании с тактивинном (1 мл 0,01% раствора подкожно; 10 инъекций) + комплекс витаминов и микроэлементов (олиговит по 1 драже вечером). После курса лечения (3 нед) у всех больных отмечено восстановление иммунного статуса, а количество рецидивов ЯБ в течение года уменьшилось с 35,3—42,1 до 12,5% ($p < 0,05$) [69].

При выявлении у больных ЯБ астенодепрессивного и психовегетативного синдромов и личностных расстройств мы считаем обоснованным применение сбалансированного антидепрессанта коаксила (тианептина) по 12,5 мг 3 раза в сутки в течение 2—3 мес, оказывающего, помимо антидепрессивного (тимоаналептического), противотревожное действие (анксиолитическое) и адаптационное (нейропластическое) действие и способного ликвидировать симптомы астении. Вместо коаксила может быть назначен ципрамил (циталопрам) по 20 мг/сут однократно [53, 54].

Сведения об авторе:

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук., проф.; тел. 8 (342) 281–27–74.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кончаловский М. П. О язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Выступление в прениях. Тер. арх. 1923; 6: 179.
2. Василенко В. X. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы). В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1970, вып. 3: 3—17.
3. Warren J. R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1983; 1: 1311—1315.
4. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.; 2003.
5. Schwartz K. Beitrage über penetrierende Magen — und Jejunalgeschwüre. Klin. Chir. 1910; 57: 96—128.
6. Graham D. Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989; 96 (Suppl.): 615—625.
7. Fennerty M. B., Kovacs T. O., Krause R. et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 1651—1656.
8. Meucci G., di Battista R., Abbiati C. et al. Prevalence and risk factor of Helicobacter pylori-negative peptic ulcer: A multicenter study. J. Clin. Gastroenterol. 2000; 31: 42—47.
9. Bytzer P., Taglibaer P. S. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up. Amer. J. Gastroenterol. 2001; 96: 1409—1416.
10. Laine L., Hopkins R., Gerardi L. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously designed trials. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93 (9): 1409—1415.
11. Баранская Е. К. Язвенная болезнь и инфекция Helicobacter pylori. Рус. мед. журн. 2000; 1: 8—14.
12. Минушкин О. Н., Аронова О. В. Современный взгляд на проблему эрадикации Helicobacter pylori. Практикующий врач 2002; 1: 52—54.

Для улучшения функции антиоксидантных систем при ЯБ мы рекомендуем использовать природные (масло облепихи — МО) и синтетические (дibuнол) антиоксиданты. МО назначают по 1 десертной ложке 3 раза в день за 30—40 мин до приема пищи в течение 3 нед. МО содержит каротин и каротиноиды, сумму токоферолов (витамин Е), липокин и его производные, гликозиды. Под влиянием МО отмечено снижение активности процессов СРОЛ, восстановление антиоксидантных систем и улучшение регионарного кровотока, что способствует укреплению клеточных мембран и улучшению цитопро-тективных свойств СОЖ [55]. Аналогичный эффект получен и при применении дibuнола (по 200 мг в капсулах 4 раза в сутки в течение 2—4 нед) [70, 71].

Для предупреждения толстокишечного дисбиоза и его клинических последствий как осложнения массивной антибактериальной терапии ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией, целесообразно назначение синбиотиков (бифиформ, линекс, флай'с и др.), которые восстанавливают нормобиоценоз толстой кишки и, кроме того, повышают эффект эрадикации НР на 10—12% за счет феномена микробного антагонизма [65].

Положительную оценку при лечении рецидива ЯБ получил препарат мелатонина — мелаксен (по 3 мг перед сном в течение 3 нед), который оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее и язвозаживляющее действие [72].

Следуя заветам корифеев отечественной медицины С. П. Боткина и Г. А. Захарьина, мы считаем краеугольным камнем в лечении ЯБ индивидуальный подход и не приемлем единых для всех стандартов и схем лечения ЯБ, ограниченных воздействием только на местные факторы патогенеза ЯБ — ацидопептический и НР-инфекцию [74].

13. Tytgat G.N.J. No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 1995; 9 (Suppl. 1): 39—42.
14. Tytgat G.N.J. Treatment of peptic ulcer. Digestion 1998; 59 (5): 446—452.
15. Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., Новиков В.Н., Касьянова Н.Л. Микрофлора слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни. Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2001; 12—13: 61—63.
16. Чернин В. В., Червинцев В. М., Бондаренко В. М., Базлов С. Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. Тверь; 2004.
17. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника, как клинико-лабораторный синдром. М.; 2007.
18. Червинцев В. М., Базлов С. Н., Чернин В. В., Стрелец Е. В. Микрофлора периульцерозной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2002; 1: 37—39.
19. Ткаченко Е. И. Эндогенный биоценоз, как фактор развития заболеваний внутренних органов. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003; 1: 167—168.
20. Циммерман Я. С. Человек и Helicobacter pylori: концепция взаимоотношений. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 5 (Прил. 5): 64—65.
21. Циммерман Я. С., Зиннатуллин М. Р. Концепция взаимоотношений организма человека и Helicobacter pylori. Клин. мед. 1998; 2: 52—56.
22. Blaser M. J. Cost of commensalism (state of the lecture). In: 6-th United European Gastroenterology Week. 1997; Abstr. a disk.
23. Blaser M. J. Helicobacter are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Gut 1998; 43: 721—727.
24. Blaser M. J. Helicobacter pylori: Balance and imbalance. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 10: 15—18.

25. **Blaser M. J.** Helicobacter pylori and gastric disease. *Br. Med. J.* 1998; 316: 1507—1510.
26. **Laine L., Schoenfeld P., Fennerty M. B.** Therapy for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia: A meta-analysis of randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 361—369.
27. **Hamlet A., Thoresen A.-C.E., Nilsson O.** et al. Duodenal Helicobacter pylori-infection differs in CagA-genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1998; 116 (2): 259—268.
28. **Го М. Ф. (Go M. F.)**. Инфекция Helicobacter pylori: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? В кн.: Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. 2-й Международный симпозиум. М.; 1999. 2—3.
29. **Циммерман Я. С.** Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: переклассификация В. Х. Василенко. *Клин. мед.* 2011; 1: 14—19.
30. **Sipponen P.** Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990; 22 (2): 105—107.
31. **Kekki M., Sipponen P., Sairala M., Laszewicz W.** Peptic ulcer and chronic gastritis: Their relation to age and sex, and to location of ulcer and gastritis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1990; 14 (3): 217—223.
32. **Niemala S., Karttunen T., Kerola T.** Helicobacter pylori-associated gastritis: Evolution of histologic changes over 10 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 342—349.
33. **Черешнев В. А.** Иммуные молекулярно-клеточные механизмы воспаления. Пермь; 2004.
34. **Циммерман Я. С., Михалева Е. Н.** Язвенная болезнь и иммунная система организма. *Клин. мед.* 2000; 7: 15—21.
35. **Goodwin C.D.** Duodenal ulcer, Campylobacter pylori and the «Leaking roof» concept. *Lancet* 1988; 2: 1467—1469.
36. **Thoresen A.-C. E., Nosseini N., Svannenhelm A. M., Bölin I.** Different Helicobacter pylori strains colonize the antral and duodenal ulcer patients. *Helicobacter* 2000; 5: 69—78.
37. **Василенко В. Х.** Введение в клинику внутренних болезней. М.; 1985. 64.
38. **Аруин Л. И.** Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе язвенной болезни. В кн.: Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. Н.-Новгород; 1998. 6—9.
39. **Циммерман Я. С.** Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клин. мед.* 2006; 3: 9—19.
40. **Циммерман Я. С.** Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование). *Клин. мед.* 1994; 4: 65—67.
41. **Судаков К. В.** Функциональные системы организма в динамике патологических состояний. *Клин. мед.* 1997; 10: 4—11.
42. **Павлов И. П.** Полн. собр. соч. М.-Л., 1951; т. 3, кн. 2: 188.
43. **Крыжановский Т. Н.** Дизрегуляторная патология. М.; 2002.
44. **Салтыков А. Б.** Теория функциональных систем и клиническая медицина. *Клин. мед.* 2008; 1: 4—9.
45. **Серов В. В.** Общепатологические подходы познания болезней. Саратов; 1992.
46. **Чернух А. М.** Предболезнь, начало болезни и выздоровление (общепатологические аспекты проблемы). В кн.: 18-й Всесоюзный съезд терапевтов. М.; 1981; т. 1: 118—121.
47. **Губергриц М. М.** К клинике язвенной болезни (1949). Избранные труды. Киев; 1959: 337—352.
48. **Циммерман Я. С., Зекцер М. А.** О семейной предрасположенности к язвенной болезни. *Клин. мед.* 1968; 7: 77—80.
49. **Циммерман Я. С., Оносова Е. А., Циммерман И. Я.** Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 1989; 5: 73—77.
50. **Горбатовский Я. А., Ешева Л. А., Филлимонов С. Н.** и др. Генетические маркеры у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 4: 24—27.
51. **Suadocani P., Hein H. O., Gyntelber F.** Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 54 to 74 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 12—17.
52. **Kamppainen H., Karpio J., Koskenvuo M., Sourander L.** Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: A nationwide twin cohort study. *Intern. J. Med.* 1998; 158 (7): 698—704.
53. **Циммерман Я. С., Белоусов Ф. В., Трегубов Л. З.** Состояние психической сферы больных язвенной болезнью. *Клин. мед.* 2004; 3: 37—42.
54. **Циммерман Я. С., Белоусов Ф. В., Трегубов Л. З.** Проблема выбора «органа-мишени» в психосоматической медицине (на примере язвенной болезни двенадцатиперстной кишки). *Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол.* 2001; 12: 16—19.
55. **Циммерман Я. С., Михайловская Л. В.** Нарушения регионального кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции. *Клин. мед.* 1996; 4: 31—34.
56. **Хуцишвили М. Б., Рапопорт С. И.** Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения. *Клин. мед.* 2002; 10: 10—16.
57. **Циммерман Я. С.** Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь; 2000.
58. **Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.** Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection business briefing. *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2005; 56—60: 998—999.
59. **Шептулин А. А., Киприанов В. А.** Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3». *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 2: 25—28.
60. **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.
61. **Dore M. P., Leandro G., Realdi G.** et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy: A meta-analytical approach. *Dis. Dig. Sci.* 2000; 45: 68—76.
62. **Peitz U., Sulliga M., Wolle K.** et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 315—322.
63. **Циммерман Я. С.** Гастродуоденальные заболевания и Helicobacter pylori-инфекция: общее обозрение проблемы. *Клин. мед.* 2009; 5: 9—15.
64. **Perri F., Festa V., Clemente R.** et al. Rifabutin-based «rescue therapy» for Helicobacter pylori infected patients after failure of standard regimens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 311—316.
65. **Циммерман Я. С., Субботина Л. В., Несчислаев В. А.** Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение Helicobacter pylori-зависимых заболеваний. *Клин. мед.* 2010; 4: 35—42.
66. **Черноусов А. Ф., Богопольский П. М.** Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 2000; 8: 88—90.
67. **Циммерман Я. С., Щеткин Д. И.** Пирацетам в комплексной патогенетической терапии рецидива язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 2002; 1: 48—53.
68. **Циммерман Я. С., Щеткин Д. И.** Клиническая фармакология ноотропных препаратов и возможности их применения в гастроэнтерологии и кардиологии. *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 2: 70—73.
69. **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.
70. **Москалец О. В., Палеев Ф. Н., Котова А. А.** и др. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению. *Клин. мед.* 2002; 11: 18—23.
71. **Подопригорова В. Т., Молчанов В. В., Хибин Л. С.** Эффективность антиоксиданта дибунула и его влияние на слизистую оболочку желудка у больных язвенной болезнью. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997; 6: 45—50.
72. **Малиновская Н. И., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.** и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 2006; 1: 5—11.
73. **Циммерман Я. С.** Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления резистентности Helicobacter pylori к проводимому лечению. *Клин. мед.* 2004; 2: 9—15.
74. **Циммерман Я. С.** Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клин. мед.* 2011; 3: 4—9.

Поступила 20.10.11