

М.Л. Колотилова<sup>1</sup>, Л.Н. Иванов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>2</sup> Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Республика Чувашия, Российская Федерация

## Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни

На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований нами разработана концепция этиологии и патогенеза язвенной болезни. Из анализа литературных данных видно, что ни одна из теорий патогенеза язвенной болезни не охватывает всего многообразия вовлеченных функций и их сдвигов, приводящих к развитию язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Разработанная нами нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки достаточно хорошо объясняет причинно-следственные связи развития патологии у больного язвенной болезнью, допуская варианты превалирования в том или другом случае фактора невроза или местных генетических факторов. Однако очевидно другое — лишь сочетание нейрогенного фактора с генетически измененной реактивностью гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы. Предложенная теория язвенной болезни как болезни, относящейся к психосоматической патологии, позволяет разработать эффективную схему терапии, включая препараты с психокорригирующим действием. Исходя из нашей теории, *Helicobacter pylori* рассматривается как патогенетический фактор развития язвенной болезни.

**Ключевые слова:** язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, нейрогенно-генетическая теория, невроз, *Helicobacter pylori*. (Вестник РАМН. 2014; 7–8: 10–16)

10

### Введение

Целью настоящих исследований явилась разработка авторской концепции этиологии и патогенеза язвенной болезни.

В зависимости от роли наследственности и факторов внешней среды П.Ф. Литвицкий выделяет 4 группы заболеваний: собственно наследственные болезни; экогенетические заболевания (развиваются при наличии мутации под влиянием специфического фактора среды); болезни генетической предрасположенности (вклад генетических факторов очевиден); болезни, вызываемые факторами внешней среды (где вклад генетических факторов в этиологии крайне мал или даже отсутствует) [1].

После основополагающих трудов Ж. Крювелье язвенная болезнь (ЯБ) все больше приковывает к себе внимание ученых-клиницистов и теоретиков. Язвенная болезнь

желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) — весьма распространенные заболевания, актуальность которых в значительной степени предопределяется сложностью этиологии и патогенеза, частым рецидивированием, а также недостаточной эффективностью терапии. Распространенность болезней органов пищеварения находится на 3-м месте после болезней органов дыхания и кровообращения. При этом определяется тенденция к ее росту, а 60% страдающих этими заболеваниями относятся к лицам трудоспособного возраста [2]. В связи с высокой заболеваемостью и смертностью от ЯБ проблема ЯБЖ и ЯБДПК является не только медицинской, но и медико-социальной [3, 4].

В настоящее время не существует единого мнения в пользу того, являются ли ЯБЖ и ЯБДПК одним заболеванием, или же это различные нозологические формы. В современной литературе представлен ряд теорий эти-

M.L. Kolotilova<sup>1</sup>, L.N. Ivanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

## Neurosis and Genetic Theory of Etiology and Pathogenesis of Ulcer Disease

Based on the analysis of literature data and our own research, we have developed the original concept of etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease. An analysis of the literature shows that none of the theories of pathogenesis of peptic ulcer disease does not cover the full diversity of the involved functions and their shifts, which lead to the development of ulcers in the stomach and the duodenum. Our neurogenic-genetic theory of etiology and pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer very best explains the cause-and-effect relationships in the patient peptic ulcer, allowing options for predominance in one or the other case factors of neurosis or genetic factors. However, it is clear that the only other: combination of neurogenic factor with genetically modified reactivity of gastroduodenal system (the presence of the target organ) cause the chronicity of the sores. The theory of peptic ulcer disease related to psychosomatic pathologies allows us to develop effective schema therapy, including drugs with psychocorrective action. On the basis of our theory of the role of *Helicobacter pylori* infection is treated as a pathogenetic factor in the development of peptic ulcer disease.

**Key words:** gastric ulcer, duodenal ulcer, neurogenic-genetic theory, neurosis, *Helicobacter pylori*.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 10–16)

ологии и патогенеза ЯБ: теория Ашоффа (теория механического повреждения слизистой оболочки); воспалительная теория; пептическая теория Бернарда; теория стойкой ишемии слизистой оболочки; нервно-трофическая теория; висцеро-висцеральная теория; кортико-висцеральная теория Быкова и Курцина; эндокринная теория, клапанная теория Витебского; бактериальная теория и т.д.

Как известно, ЯБЖ и ЯБДПК — это хронические полиэтиологические рецидивирующие заболевания, в основе механизма которых лежат сложные изменения нервных, гипоталамо-гипофизарных, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых и местных гастродуоденальных процессов, приводящие к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. В свою очередь, возникающий язвенный дефект представляет собой источник раздражения интерорецепторов, поддерживающий нарушение нейро-гормональной регуляции. Таким образом, образующийся порочный круг обуславливает хроническое течение ЯБ [5, 6].

Роль гипоталамуса, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе ЯБЖ и ЯБДПК исследовалась рядом ученых [6]. Многие из них считают, что система гипоталамус-гипофиз-надпочечники играет существенную роль в развитии нарушений регуляции и возникновении дистрофических поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, однако, как нам кажется, многие механизмы такого влияния остаются не до конца изученными.

В патогенезе ЯБ всегда имеет место вегетативная дистония с повышением тонуса парасимпатического отдела нервной системы [5, 7]. В механизмах развития ЯБ присутствует не только повышение тонуса парасимпатического, но и снижение тонуса симпатических нервов, что может вызывать гиперплазию желудочных желез с гиперсекрецией и одновременным нарушением трофики повышено функционирующей слизистой оболочки желудка [7]. Попытка с достоверностью судить о характере изменений вегетативного тонуса у больных ЯБ с использованием вегетативных индексов, электрокоагулограммы, данных желудочной секреции, электрогастрограммы дала противоречивые результаты [7]. По данным индекса Кредо, у больных ЯБДПК чаще выявлялась ваготония, а по данным индекса минутного объема кровотока — симпатикотония. У больных ЯБЖ в обоих тестах чаще регистрировали ваготонию. В то же время данные электрогастрограммы и электрокоагулографии указывали на значительное симпатическое влияние.

Как известно, эмоциональный статус вначале реализуется главным образом через нервные стимулы, поступающие в гипоталамус от коры головного мозга, ретикулярной формации и лимбической системы. Считается, что первым медиатором, запускающим такую реакцию, является ацетилхолин, а дальнейшая реализация стрессорной реакции происходит нейрогенными и гормональными путями [7, 8]. Симпатическая и парасимпатическая подзона ретикулярной формации размещены на разных уровнях центральной нервной системы [7]. Через каждую из них замыкается своя группа адаптационных колец, ориентированная на свою группу эффекторных аппаратов. Для каждого вида рецепторов свойственно свое адаптационное рефлекторное кольцо. Ретикулярные нейроны, способные к аутохтонной активности, являются источником постоянного фонового сигнала в обоих каналах вегетативной нервной системы. Каждая подзона ретикулярной формации и их микрзоны со своим спек-

тром стимулирующих афферентных сигналов ориентированы на активацию своей группы эффекторных колец. Исходя из этого, целесообразно оценивать не общий вегетативный тонус, а составляющие его компоненты в различных органах и системах.

В повышении активности кислотно-пептического фактора помимо блуждающих нервов принимают участие гормоны желез внутренней секреции (адреноректорный гормон, кортизол, тироксин, инсулин и др.) и гастроинтестинальные гормоны (гистамин, гастрин, бомбезин), а также субстанция P — физиологический активатор гастрина [5, 6]. Агрессивное действие выше-названных гормонов, как правило, проявляется в условиях снижения активности гормонов, ингибирующих желудочную секрецию. К таким гормонам относят соматостатин, глюкагон, кальцитонин, половые гормоны, секретин, холецистокинин, урогастрон, серотонин, простагландины, а также эндогенные опиоиды-энкефалины и эндорфины.

С момента открытия в 1983 г. пилорических кампилобактеров (*Campylobacter pylori*), которые в настоящее время именуют *Helicobacter pylori* (НР), развернулись широкомасштабные исследования в рамках инфекционной теории этиологии ЯБЖ [9, 10]. Как известно, участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке являются клеточной мишенью для НР. Согласно экспериментальным данным, образование очагов желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке удается путем длительного орошения его слизистой оболочки соляной кислотой. Считается, что интенсификация кислотной продукции в желудке и длительная ацидификация двенадцатиперстной кишки индуцируют образование в ней очагов желудочной метаплазии, создающих условия ее заселения НР.

Несмотря на разнообразие существующих теорий о патогенезе ЯБ, у половины НР-негативных больных ЯБ отсутствует объяснение генеза заболевания [7]. Хеликобактериоз при ЯБ может быть диагностирован не чаще чем в 2/3 случаев при ЯБДПК, а при ЯБЖ — у 2/5 больных. Таким образом, заключает автор, говорить о 100% инфицированности больных ЯБ НР не приходится. Инфекция НР выступает в роли местного фактора, влияющего на слизистую оболочку извне, и активизирующего фактора агрессии. Ссылаясь на рис. 1, мы склонны придерживаться этого мнения, т.е. рассматривать НР как патогенетическое звено, возникающее на фоне снижения местного иммунитета и других альтерирующих факторов в гастродуоденальной системе.

Тот факт, что инвазия желудочно-кишечного тракта НР не всегда вызывает развитие язвенного процесса, как, например, в большом проценте случаев заболевания гастритом без язвы при наличии НР, является убедительным аргументом в пользу того, что НР не является этиологическим фактором развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, о чем свидетельствует ряд исследований [3, 11].

По данным А.А. Сошиной и соавт. [4], ЯБЖ ассоциирована с НР у 22,7%, а ЯБДПК — у 80,9% больных.

Н.И. Жернакова [12], изучая клиническую картину, патогенез и лечение больных ЯБ пожилого возраста, установила, что из 178 человек 147 страдали ЯБЖ, ассоциированной с НР, а у 31 пациента инфекция диагностирована не была. При этом автор отмечает, что инфекция отягощает течение ЯБ. Ведущими показателями, гарантирующими благоприятное течение болезни, служат ликвидация НР и нормализация нейроэндокринного статуса.

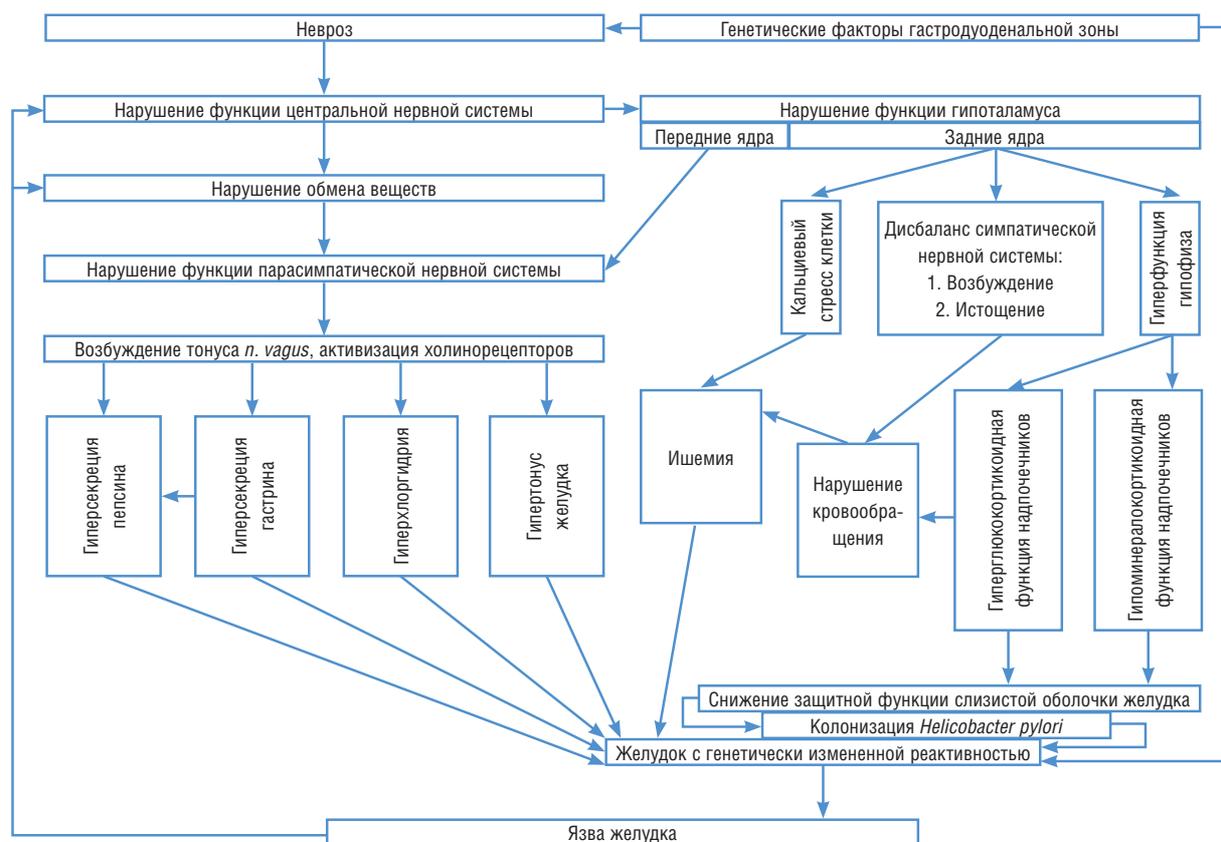


Рис. 1. Этиология и патогенез язвенной болезни желудка.

Таким образом, как показывает анализ литературных и собственных данных, язва желудка и двенадцатиперстной кишки — это сложное многофакторное заболевание, в патогенезе которого принимают участие центральная, вегетативная нервная система, а также биогеенные амины, эндокринная система, микроциркуляция и гормоны пищеварительных систем. Существенна роль НР-инфекции и местных агрессивных факторов, таких как соляная кислота и протеолитические ферменты.

В настоящее время ни одна из теорий патогенеза ЯБ не охватывает многообразия вовлеченных функций и их сдвигов, приводящих к развитию язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке [7, 13]. Именно поэтому разностороннее изучение физиологических процессов, происходящих в организме больного ЯБ в различные фазы течения болезни на фоне различных методов его лечения, является актуальным. Терапия с учетом современных «Стандартов качества диагностики и лечения болезней органов пищеварения» (Приказ МЗ РФ № 125 от 17.04.98 г.) может существенным образом повлиять только на местные факторы патогенеза ЯБ — на НР и пептический фактор.

Исходя из вышесказанного, приходится думать о существовании весьма многообразных механизмов развития язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Вероятно, ни один из названных механизмов не играет самостоятельной роли, определяющей формирование и хронизацию язвы, и лишь их сочетание может определить нозологическую форму язвенного поражения слизистой оболочки [6, 7, 14].

## Результаты

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных мы предлагаем свою концепцию этиологии и патогенеза ЯБЖ — нейрогенно-генетическую теорию (рис. 2) [6, 7, 15, 16]. Затяжное и хроническое перенапряжение нервно-психических процессов, возникающее под влиянием эмоциональных потрясений, хронического стресса, разного рода конфликтных и тяжелых жизненных ситуаций, хронических болевых синдромов и других подобных процессов, вызывает нарушение функциональных взаимоотношений коры головного мозга и подкорковых центров, а также центров вегетативной нервной системы. При этом происходит «растормаживание» и, возможно, развивается инертность некоторых вегетативных центров. Возникает нарушение вегетативной регуляции органов и систем органов: сердечно-сосудистой системы, дыхания, органов пищеварительного тракта, эндокринной системы и т.д. Причем в зависимости от генетической и онтогенетической реактивности органа, системы органов или организма в целом в каждом конкретном случае исходы такого психогенно-нервного влияния будут совершенно различными. Другими словами, возникновение соматического заболевания функционального или органического характера определяется патогенной функцией вегетативной нервной системы, «вышедшей» из-под контроля высшей нервно-психической деятельности, и особенно генетически (онтогенетически) нарушенной реактивности органа или системы органов. Таким образом, психогенно-нервные и вегетативно-висцеральные нарушения детерминируют нозологическую форму соматического заболевания.

тического заболевания вследствие нарушенной генетической или онтогенетической (перенесенные заболевания) органной реактивности. Данная концепция о роли неврогенного фактора подтверждается известными литературными данными о том, что при экспериментальных неврозах образование язв у обезьян и собак отмечено в 15%, а у крыс — в 76% случаев. Однако без генетического фактора ЯБ у человека не формируется.

По современным данным, наследственная отягощенность ЯБ в среднем встречается у 30% больных [7]. Это прежде всего проявляется увеличением числа обкладочных клеток в слизистой оболочке желудка, гипертонусом *n. vagus*, гиперпродукцией гастрина и пепсина, дефицитом мукополисахаридов (фукозы) и секреторных IgA, D-клеточной недостаточностью желудка и двенадцатиперстной кишки, снижением чувствительности обкладочных клеток к соматостатину, что, как правило, передается по аутосомно-доминантному типу. По данным литературы, органные генетические особенности также включают гиперплазию железистого эпителия желудка, снижение интенсивности секреции слизи железами, аномалию желудочных сосудов, нарушение метаболизма в железистых клетках желудка [7, 13].

Т.А. Загимова и соавт. [17], исследуя конституциональные различия активности протеиназ и их ингибиторов при ЯБ на фоне контрольной группы (здоровые лица), пришли к выводу о том, что при ЯБДПК определяются конституционно опосредованные различия в активности протеиназ и их ингибиторов в плазме крови, что может влиять на клиническую симптоматику и течение ЯБ.

Вероятность развития ЯБ также зависит от наследственного фактора [7, 17]. При наличии «язвенного» анамнеза у кровных родственников первой степени родства язвы двенадцатиперстной кишки образуются примерно в 3 раза чаще, а склонность передается по мужской линии. При этом автор считает, что генетически детерминированными бывают повышенная плотность париетальных клеток в слизистой оболочке желудка, чрезмерная активность продукции пепсиногена I и дефицит ингибиторов пепсина, фукогликопротеинов, избыточное освобождение гастрина в ответ на стимуляцию.

Следовательно, по нашему мнению, в результате затяжных и хронических нервно-психических перенапряжений (неврозов) возникают нервно-вегетативные и ней-

роэндокринные (через вегетативную нервную систему) нарушения регуляции деятельности органов или системы органов, преимущественно органа с генетически или онтогенетически нарушенной реактивностью, в данном случае желудка, т.е. желудок становится органом-мишенью (см. рис. 1). Нервно-вегетативные и нейроэндокринные нарушения в регуляции морфофункциональной деятельности желудка в виде гипертонуса *n. vagus*, преждевременного истощения адренергического влияния (симпатической интервазии), гиперпродукции адренокортикотропного гормона, глюкокортикоидов, инсулина, тироксина, дефицита соматостатина, глюкагона, эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов), нарушения нервно-трофического обеспечения микроциркуляции усугубляют и без того генетически или онтогенетически детерминированные особенности реактивности желудка. Все это вызывает отклонение от нормы кислотно-пептического фактора, гиперпродукцию гастрина, дефицит мукополисахаридов (фукозы), секреторных IgA, гастрона, а также D-клеточную недостаточность желудка; снижение чувствительности рецепторов обкладочных клеток к соматостатину, изменение внутриклеточного метаболизма гастрцитов, дефицит защитных простагландинов, изменение кровоснабжения желудка, снижение резистентности к НР, приводящие к ulcerогенезу с последующей хронизацией. Необходимо отметить и то, что расстройства динамических взаимоотношений корковых процессов и системы подкорковых вегетативных (преимущественно гипоталамических) центров также зависят от индивидуальных особенностей генетического или онтогенетического характера, и не только от интенсивности экстероцептивных, психогенных факторов.

### Обсуждение

По данным T.S. Chen и соавт., психофизический стресс является причиной возникновения около 13% случаев *H. pylori*-негативных язв [18].

В.В. Чернин полагает, что включение в комплексную терапию ЯБ препаратов, нормализующих нейроэндокринные сдвиги, способствует ликвидации действия патогенетических факторов, существенно ускоряя сроки

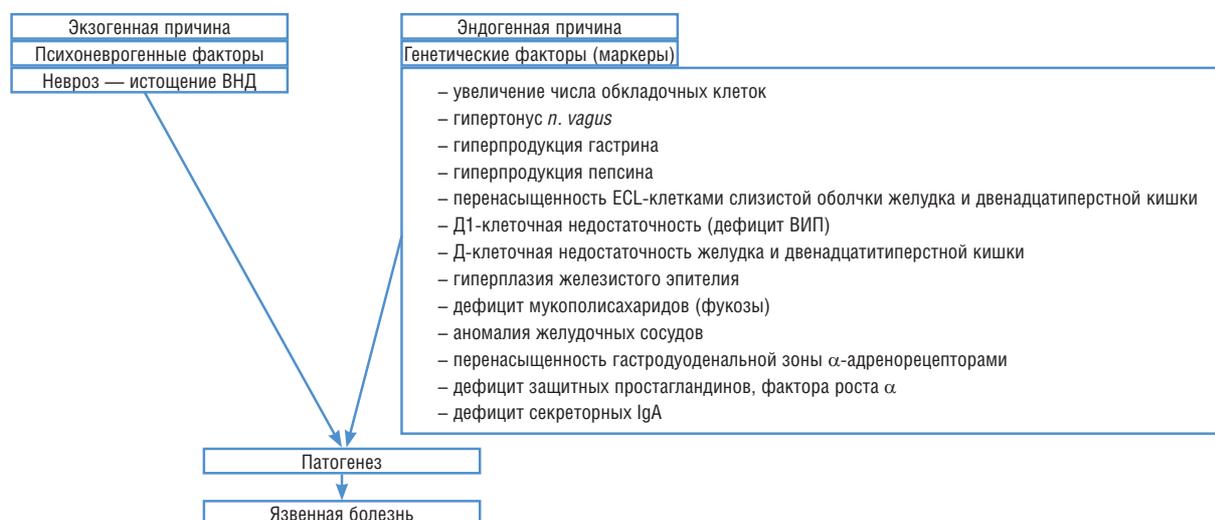


Рис. 2. Этиология язвенной болезни.

Примечание. ВНД — высшая нервная деятельность, ВИП — вазоинтестинальный пептид.

заживления и повышая процент рубцевания, снижая частоту рецидивирования болезни [6, 8].

О.А. Маслова считает, что в 56% случаев возникновению и обострению ЯБ предшествуют нервно-психические перегрузки [19]. В связи с этим в комплекс лечения помимо антисекреторных и антибактериальных средств включали нейрорепарат сульпирид по 200 мг/сут в течение 14 сут с целью изучения его влияния на результаты лечения и тревожности больного. У больных ЯБЖ и ЯБДПК в фазе обострения применение сульпирида в вышеуказанной дозе позволяет вдвое увеличить скорость появления красного рубца на месте язвенного дефекта.

Снижению резистентности гастроцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки к НР в патогенезе ЯБ нами придается особое значение. Дело в том, что заражение НР приводит к появлению воспалительного инфильтрата в СОЖ, а присутствие НР, как правило, сопровождается морфологическими признаками гастрита [10, 20]. Ген, кодирующий синтез особого белка (*nar A*), активирующего нейтрофилы, обнаружен у всех штаммов НР. Следовательно, НР присущее специфическое качество вызывать нейтрофильную инфильтрацию СОЖ. Аггезия НР к гастроцитам вызывает реорганизацию цитоскелета эпителиоцитов и ряд других изменений. При этом эпителиальные клетки отвечают на это продукцией цитокинов (интерлейкина 8) и некоторых других хемокинов. Как известно, эти цитокины также приводят к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов, развивая активную стадию воспаления. Активированные макрофаги секретируют интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ . Названные факторы повышают чувствительность рецепторов лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, что в свою очередь продолжает привлекать в СОЖ новую волну клеток, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях. С нашей точки зрения, этот процесс может иметь в каких-то случаях положительное, т.е. противовоспалительное значение, укрепляя местный иммунитет. Вероятно, именно этим обстоятельством можно объяснить результаты исследования О.Л. Беловой и соавт. [21], которые пришли к выводу о том, что НР не причастен к ulcerogenezу, т.к. репарация язвенных дефектов СОЖ принципиально не может протекать в присутствии этиологического или патогенетического фактора, а успешная эрадикация НР замедляет рубцевание язв СОЖ и двенадцатиперстной кишки у больных ЯБ. О значимости местной резистентности СОЖ в генезе и патогенезе ЯБ свидетельствуют данные С.Н. Базлова и соавт. [22].

По мнению М.А. Бутова, общие и локальные нарушения вегетативного тонуса в сочетании с гиперкоагуляцией и местными нарушениями кровотока создают условия для кровоизлияний и некрозов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, снижая эффективность местных факторов защиты и резистентности [7]. Мы считаем, при состояниях хронического невроза весьма существенны изменения вегетативного тонуса как общего, так и локального характера.

И.В. Маев и соавт. исследовали распространенность вегетативных, тревожных и депрессивных нарушений у больных ЯБ и эффективность препарата тофизопам [23]. Авторы обнаружили конституциональную вегетативную дисфункцию у 41% больных. Тест Кельнера продемонстрировал депрессивное нарушение у 38% обследованных. Тревожные нарушения выявлены у 82% пациентов.

По мнению Г.Н. Крыжановского [24], к клеточным процессам, возникающим при патологическом стрессе,

относятся усиленный вход  $Ca^{2+}$  в клетку из внеклеточного пространства и их выход из клеточных депо (митохондрии и саркоплазматический ретикулум). Усиленный вход  $Ca^{2+}$  и неэффективность энергозависимой  $Ca^{2+}$ -АТФазы — насоса, выкачивающего  $Ca^{2+}$  из клетки, приводят к неконтролируемой перегрузке клетки кальцием. Это состояние можно определить как кальциевый стресс клетки. Кальциевый стресс имеет весьма отрицательные последствия. Дело в том, что на париетальных клетках желудка имеются отдельные рецепторы для ацетилхолина, гистамина и гастрина. Роль регулятора уровня секреции ацетилхолина выполняет *n. vagus*, эффект его влияния реализуется через М-мускариновые рецепторы, имеющиеся на поверхности как париетальных, так и энтерохромаффиноподобных клеток (ECL). На этих клетках также присутствуют поверхностные рецепторы к гастрину. Выделение гастрина происходит из G-клеток под влиянием пищевого фактора. Реализация действия как ацетилхолина, так и гастрина в обоих типах клеток (ECL и париетальных) опосредуется через увеличение содержания ионов внутриклеточного кальция ( $Ca^{2+}$ ). В первом случае результатом их действия является выделение гистамина, а во втором — стимуляция секреции HCl париетальными клетками желудка. Известно, что гистамин, выделяющийся ECL и действующий на  $H_2$ -рецепторы, реализует свое влияние через систему циклического аденозинмонофосфата. Ацетилхолин и гастрин действуют на желудочную кислотную секрецию путем повышения концентрации ионизированного  $Ca^{2+}$  в цитоплазме париетальных клеток [7, 14]. Кроме того, при патологическом стрессе возникает чрезмерная активация липаз, нерегулируемое усиление процессов свободно-радикального окисления, что ведет к окислительному стрессу клетки; происходит повышение содержания внутриклеточных свободных жирных кислот; повреждение клеточных мембран и митохондрий; энергетический дефект; нарушение деятельности энергозависимых насосов и другие нарушения внутриклеточного гомеостаза [24].

Таким образом, следствием хронического патологического стресса являются кальциевый и окислительный стресс клетки, замыкающиеся в «порочные круги», что в свою очередь приводит к высокой активации пептического фактора, спазму мелких кровеносных сосудов в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперкоагуляции с микротромбообразованием и, соответственно, ишемии.

Существенное нарушение микроциркуляции в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, а именно в желудке и двенадцатиперстной кишке, возникает из-за большого числа в них сосудистых  $\alpha$ -адренорецепторов. Безусловно, такие нарушения микроциркуляции с локальной ишемией способствуют эрозивно-язвенным поражениям желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным Б.Р. Гельфанда и соавт., локальная ишемия слизистой оболочки желудка сопровождается избыточным аномальным синтезом оксида азота, радикалов  $O_2$ , цитокинов, снижением интенсивности синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации [25].

Г.Н. Соколова и соавт. считают, что нарушение кровообращения в СОЖ — это один из основных патологических факторов образования эрозии и язв [26]. Основным фактором агрессии является гипоксия и связанные с ней трофические нарушения в СОЖ и СОДПК, а также изменения в сосудистой системе. Развитие гипоксически-дистрофических изменений при ЯБЖ, как полагает автор,

связано с нарушением центральной и периферической гемодинамики.

По данным М.А. Осадчука и соавт. [13], в момент образования язвы имеет место выраженный дефицит эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к сосудистому эндотелиальному фактору роста. Считается, что продукция соляной кислоты реализуется через ген роста *Egr1*, блокирующий сосудистый эндотелиальный фактор роста, что приводит к ухудшению кровоснабжения СОЖ и формированию пептического дефекта.

По мнению ряда специалистов, НР — не единственная причина возникновения язвы. Очень вероятно, что немаловажную роль в этиологии ЯБ играют нервно-психические, алиментарные нарушения, вредные привычки, прием некоторых (с побочным эффектом) лекарственных средств, наследственно-конституциональные, эндокринные нарушения, сердечно-сосудистая патология в организме [7, 14, 27].

Язвы двенадцатиперстной кишки возникают в 1,5 раза чаще и склонны к более тяжелому течению у лиц с группой крови 0(I)Rh<sup>+</sup>, при наличии определенных HLA-антигенов (B<sub>5</sub>, B<sub>15</sub>, B<sub>35</sub>) [28]. Следовательно, неврогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБЖ и ЯБДПК весьма оптимально объясняет причинно-следственные связи у больного ЯБ, допуская варианты преваляирования в том или в другом случае фактора невроза или местных генетических факторов. Однако очевиден тот факт, что лишь сочетание неврогенного фактора с генетически измененной реактивностью гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы.

## Заключение

Таким образом, следует отметить, что стандарты лечения язвенной болезни в целом основаны на решающей роли хеликобактерий в этиологии и патогенезе ЯБЖ и ЯБДПК. Однако, с точки зрения роли психоневрогенных и генетических факторов в этиологии язвенной болезни, следовало бы включать в стандарт лечения препараты с психокорректирующим действием, такие как нейрорептики, анксиолитики, а также средства с общим седативным действием в качестве компонента этиотропной терапии. Такой подход должен существенно повысить эффективность комплексной терапии, ускорить сроки заживления и рубцевания язв, снизить рецидивы болезни, а также увеличить роль первичной и вторичной профилактики ЯБ.

Что касается применения генетической терапии в качестве этиотропной, то это вопрос будущего гастроэнтерологии и геномной терапии. Однако расшифровка этиологии и патогенеза мультифакториальных заболеваний чрезвычайно сложна, ибо в процесс развития таких патологий вовлечены десятки генов.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## ЛИТЕРАТУРА

- Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Т. 1. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2002. 731 с.
- Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. Решение коллегии МЗ — путь к решению актуальных задач гастроэнтерологии. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Приложение 23). 2004; XIV (5): 30.
- Teves P.M., Ventura S.S., Salgado E.M. Characteristics of gastroduodenal ulcers in patients with negative biopsies for *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2010; 40 (1): 40–45.
- Сошина А.А., Сергеева В.В., Зиняева Т.В. Особенности клинической картины и прогноз у пациентов, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в связи с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Каз. мед. журн.* 2013; 94 (1): 124–127.
- Zullo A., Hassan C., Campo S.M. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging.* 2007; 24 (10): 815–828.
- Чернин В.В. Язвенная болезнь. *Тверь: РИЦ ТГМА.* 2000. 287 с.
- Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. *Гастроэнтерология.* 2003; 5: 5–9.
- Чернин В.В. Нарушения нейроэндокринной регуляции в патогенезе язвенной болезни и пути их коррекции. Мат-лы IX Съезда научн. общества гастроэнтерологов России (Приложение № 1 к журн. «Эксп. и клин. гастроэнтерол.» № 2, 2009). М. 2009. С. 111–112.
- Горшков А.Н., Бяков М.Ю., Иванченко Т.В. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Приложение 23). 2004; XIV (5): 27.
- Базарова М.А., Никифоров П.А., Зверков И.В., Данько А.И. Хеликобактерная инфекция при различных формах гастрита. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Приложение 23). 2004; XIV (5): 20.
- Базарова М.А., Никифоров П.А., Зверков И.В., Данько А.И. Распространенность хеликобактерной инфекции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также эрозивных гастритах. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Приложение 17). 2002; 12 (5): 18.
- Жернакова Н.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013; XXIII (2): 88–89.
- Осадчук М.А., Осадчук М.М. Роль эпителиоцитов, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, панкреатический полипептид и глюкагон в ульцерогенезе. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Приложение 42). 2013; XXIII (5): 87.
- Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. *Клин. мед.* 2012; 90 (8): 11–18.
- Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Язвенная болезнь. *Чебоксары: Изд-во Чувашского университета.* 2006. 116 с.
- Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Гастриты и язвенная болезнь. *Чебоксары: Изд-во Чувашского университета.* 2010. 163 с.
- Загрямова Т.А., Акбашева О.Е., Цыгольник М.Д. Конституциональные различия в активности протеиназы и их ингибиторов при язвенной болезни. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Приложение 23). 2004; XIV (5): 98.
- Chen T.S., Chang F.Y. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcers disease. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55: 1615–1618.
- Маслова О.А. Клинико-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (Резюме диссертаций: информация из ВАК России). 2009; XIX (1): 89–90.

20. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения. *Болезни органов пищеварения*. 2001; 3 (2): 54–60.
21. Белова О.Л., Белова И.М. *Helicobacter pylori* ускоряет процесс рубцевания язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Приложение 23)*. 2004; XIV (5): 65.
22. Базлов С.Н., Егорова Е.Н. Применение бифилиза в лечении рецидива язвенной болезни. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Приложение 23)*. 2004; XIV (5): 20.
23. Маев И.В., Дичева Д.Т., Петрова Е.Г. Исследование особенности психологического статуса у больных язвенной болезнью. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Приложение 26)*. 2005; XV (5): 31.
24. Крыжановский Г.Н. Введение в общую патофизиологию. М. 2000. 71 с.
25. Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А. Мартынов А.Н. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в клинических состояниях. *Consilium medicum (Гастроэнтерология / Хирургия)*. 2005; 7 (6): 464–467.
26. Соколова Г.Н., Комаров Б.Д., Потапова В.Б. Лечение язвенной болезни желудка у лиц пожилого возраста. Тез. V съезда Научн. общества гастроэнтерологов России. М. 2005. С. 157–158.
27. Белоусов Е.Л., Дзюба К.В., Пысенко М.А., Мороз Е.В., Логинов А.Ф., Ардашев В.Н. Особенности течения язвенной болезни в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы в пожилом возрасте. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Приложение 17)*. 2002; 12 (5): 19.
28. Sipponen P. Peptic ulcer disease. In: *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. R. Whitehead (ed.). 2<sup>nd</sup> Edn. London: Churchill Livingstone. 1995. P. 512–523.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Колотилова Марина Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии человека факультета последипломного профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врач-гастроэнтеролог

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 622-98-74, e-mail: rektorat@mma.ru

**Иванов Леонид Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, патологической анатомии и судебной медицины ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428015, Чебоксары, Московский пр., д. 45, тел.: +7 (8352) 45-66-88, e-mail: pathfiz46@mail.ru